Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Transplantation von immunkompetenten Zellen beim schweren kombinierten Immundefekt (SCID) und beim Di-George-Syndrom

- Alternativen zur Knochenmarktransplantation -

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS NASER
aus Heilbronn

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Transplantation von immunkompetenten Zellen beim schweren kombinierten Immundefekt (SCID) und beim Di-George-Syndrom

- Alternativen zur Knochenmarktransplantation -

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS NASER
aus Heilbronn

1983

Dekan:	**Professor Dr. W. Frommhold**
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Niethammer
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Moeller

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Gewidmet:

meiner Frau Gabriele,

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Methodik	11
Hauptteil		
2.1.	Zusammenfassung der Daten	20
2.2.	Tabellarische Kasuistik einzelner Fälle	41
Diskussion		
3.1.	Prätransplantationsdaten	52
3.1.1.	Prätransplantationsdaten der SCID-Patienten	52
3.1.2.	Prätransplantationsdaten der Di-George-Syndrom Patienten	57
3.2.	Transplantationsdaten	59
3.3.	Posttransplantationsdaten	61
3.4.	Transplantation von fetalem Thymus (beim SCID)	63
3.4.1.	Historisches	63
3.4.2.	Fallbeschreibungen	64
3.4.3.	Überblick über die Ergebnisse	71
3.5.	Transplantation von kultiviertem Thymusepithel (beim SCID)	75
3.5.1.	Historisches	75
3.5.2.	Fallbeschreibungen	76
3.5.3.	Überblick über die Ergebnisse	81
3.6.	Transplantation von fetaler Leber (beim SCID)	84
3.6.1.	Historisches	84
3.6.2.	Fallbeschreibungen	85
3.6.3.	Überblick über die Ergebnisse	89
3.7.	Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus (beim SCID)	93
3.7.1.	Historisches	93
3.7.2.	Fallbeschreibungen	94
3.7.3.	Überblick über die Ergebnisse	100
3.8.	Transplantation von fetalem Thymus beim Di-George-Syndrom	103
3.8.1.	Historisches	103
3.8.2.	Fallbeschreibungen	104
3.8.3.	Überblick über die Ergebnisse	107

UNIV. LEIDEN BIBL.

Seite

3.9. Transplantation von fetalem Thymus bei verschiedenen Immundefekten 109
3.9.1. Fallbeschreibungen 109
3.9.2. Überblick über die Ergebnisse 115
4. Alternativen zur Transplantation 117
4.1. Thymushormone (insbesondere Thymosin) 117
4.2. Transferfaktor 123
5. Zusammenfassung 125
6. Literatur 131

1.1. Einleitung

"Schwerer kombinierter Immundefekt" (SCID)

Definition

Der "Schwere kombinierte Immundefekt" wurde im Jahre 1950 zum ersten Male beschrieben. Glanzmann und Riniker berichteten über zwei Kinder mit Bronchopneumonie, Diarrhoe, Exanthemen, Candidainfektion und starker Lymphopenie bei Monozytose. Die Obduktionsbefunde ergaben eine starke Atrophie der lymphatischen Gewebe. Glanzmann und Riniker bezeichneten diese Krankheit als "Essentielle Lymphocytophtise". (104)

Das "Schwere kombinierte Immunmangelsyndrom" (SCID) ist das schwerste und zugleich am häufigsten vorkommende angeborene Immunmangelsyndrom infolge eines fast vollständigen Ausfalls sowohl der humoralen, als auch der zellulären Immunreaktion. (79) Der Defekt in der humoralen Immunfunktion verhindert vorwiegend die Abwehr bakterieller Erreger, wie Streptokokken, Meningokokken, Staphylokokken, Pneumokokken und Hämophilus Influenzae, während der zelluläre Defekt die Abwehr von Viren und Pilzerregern verhindert.

Die "Schweren kombinierten Immunmangelsyndrome" sind hinsichtlich der Ätiologie und Physiopathologie eine heterogene Gruppe. Man weiß heute, daß die Defekte der Immunfunktion, teils auf ein Fehlen oder eine Differenzierungsstörung der hämatopoetischen Stammzellen, teils auf eine Differenzierungsstörung der T- und B-Lymphozyten zurückzuführen ist. (s. Abb. 3)

Einteilung

Die Nosologie und die Nomenklatur ist sehr uneinheitlich. Es wurden mannigfaltige Versuche der Einteilung der schweren Immundefekte vorgenommen. (3, 62, 79) Die heute allgemein anerkannte und gültige Klassifizierung ist die der "World Health Organization" von 1978. (WHO, 274) Nach dieser Einteilung unterscheiden wir beim "Schweren kombinier-

ten Immunmangelsyndrom" vier definierte Formen:

1. Die "Retikuläre Dysgenesie".
Die "Retikuläre Dysgenesie" wurde zum ersten Male von De Vaal und Seynhaeve 1959 beschrieben. (258) Diese Form des Schweren kombinierten Immundefekts ist sehr selten, und es sind nur wenige weitere Veröffentlichungen dieser Form bekannt. (10, 103, 125, 137). Sie ist durch das Fehlen von Leukozyten bei normaler Thrombozyten- und Erythrozytenzahl gekennzeichnet. Die Symptome treten in den ersten Lebenstagen auf. Die Kinder leiden an Gedeihstörungen, Diarrhoe, Erbrechen und Infektionen. Der klinische Verlauf ist durch eine hohe Letalität innerhalb der ersten Lebenstage charakterisiert. Eine Heredität dieser Form wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

2. Die "Schweizerische" Form des "Schweren kombinierten Immundefektsyndroms". Diese Form wurde zuerst von Tobler und Cottier, dann von Hitzig et al. beschrieben und wurde seither als "Swiss type agammaglobulinemia" bezeichnet. (249, 131) Die "Schweizerische" Form des Schweren kominierten Immundefekts ist durch einen letalen Verlauf innerhalb des ersten Lebensjahres, schwere Lymphopenie, Abwesenheit der Immunglobuline und eine schwere Hypoplasie des lymphoretikulären Gewebes, insbesondere des Thymus gekennzeichnet. (133) Der Erbgang erwies sich als autosomal-rezessiv, nachdem wegen der ausschließlichen Erkrankung von Knaben in einzelnen Familien ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang vermutet worden war. Bei dieser Form liegt der Immundefekt im Niveau der lymphoiden Stammzellen.

3. Das "Schwere kombinierte Immundefektsyndrom mit Mangel an Adenosindesaminase". In den letzten Jahren häufen sich die Berichte über einen Zusammenhang zwischen Schwerem kombiniertem Immundefekt und Adenosindesaminasemangel. (96, 130, 142, 194, 195, 220, 251) Eine derzeit gültige Hypothese führt den Immundefekt auf eine metabolische Störung infolge des Mangels an Adenosindesaminase zurück. Der Defekt

befindet sich wahrscheinlich auf dem Niveau der frühen T-Zellen. (274)

4. Das "Schwere kombinierte Immundefektsyndrom mit B-Lymphozyten". In diese Gruppe wird sowohl der "Zelluläre Immundefekt mit Immunglobulinen" eingereiht als auch der schwere kombinierte Immundefekt mit B-Zellen bei fehlenden oder verminderten Immunglobulinen. Breton et al. beschrieben 1963 einen vierzehn Monate alten Jungen mit kombiniertem Immundefekt, der normale Immunglobulin M-Serumspiegel, aber verminderte Serumimmunglobulinspiegel für Immunglobulin G und A aufwies. (47) 1964 beschrieben Nezelof et al. ein Kind mit kombiniertem Immundefekt, das zwar normale Serumimmunglobulinwerte besaß, dessen humorale Immunfunktion jedoch ebenfalls beeinträchtigt war. (202) Seit diesen Erstbeschreibungen wurden viele Fälle von "Zellulärem Immundefekt mit Immunglobulinen" bekannt. (zusammengestellt bei Lawlor et al.; 177) Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch einen zellulären Immundefekt mit variablen Immunglobulinspiegel und meist verminderter oder fehlender Antikörperantwort auf spezifische Antigene. Der zugrundeliegende zelluläre Defekt ist vermutlich auf dem Niveau der frühen T-Zellen zu suchen. Der Erbgang kann sowohl X-chromosomal als auch autosomal-rezessiv sein. Der Symptombeginn ist meist innerhalb der ersten sechs Monate zu finden; der klinische Verlauf scheint weniger schwer zu sein als bei den vorher genannten Formen. In ungefähr 20 % der Fälle wurde von einem Überleben über das vierte Lebensjahr hinaus berichtet. (177) Der Begriff des "Nezelof-Syndroms" wird in der Literatur jedoch so uneinheitlich verwendet, daß wir die Transplantationen, die bei diesen Patienten durchgeführt wurden, in der Gruppe VI "Verschiedene Immundefekte" aufführen.

5. Andere "Schwere kombinierte Immundefektsyndrome", die sich nicht in die vorher genannten, genau definierten Formen einreihen lassen.

Therapie

Noch vor etwa 15 Jahren war der Schwere kombinierte Immundefekt inkurabel. Alle Kinder, die an dieser Krankheit litten, starben in ihrem ersten Lebensjahr.

1968 gelang es Gatti et al. zum ersten Male die immunologische Rekonstitution eines fünf Monate alten Jungen durch eine Knochenmarkstransplantation. (85)

Seither sind mehr als 100 Patienten mit "Schwerem kombiniertem Immundefektsydrom" mit Knochenmark behandelt worden.

Berichten zufolge, die ein großes Patientenkollektiv untersucht haben, ist die Knochenmarkstransplantation, - insbesondere, wenn ein histokompatibles Geschwister oder aber ein anderes genotypisch identisches Familienmitglied verfügbar ist -, das Mittel der Wahl. (45, 167) Leider ist die Chance, daß ein HLA- und MLC identischer Spender unter den Geschwistern vorhanden ist, bei Patienten mit Schwerem kombiniertem Immundefekt sehr gering. Dies führt zur Suche nach Alternativen zur Knochenmarkstransplantation, um auch Kinder, die keinen geeigneten Spender haben, erfolgreich behandeln zu können. Die Alternativen stellen zur Zeit die Transplantation von fetalem Thymus, kultiviertem Thymusepithel, fetaler Leber, und der Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus dar.

1958 zeigte Uphoff, daß Transplantate von fetalen Leberzellen die Hämatopoese bei betrahlten Mäusen wiederherstellen und eine stabile Chimäre ("Take") erzeugen können, ohne eine tödliche "GVH-Reaktion" (Transplantat - gegen - Wirt - Reaktion) hervorzurufen. (257)

1961 berichteten Miller et al., daß die Immunfunktion bei thymektomierten Tieren mittels Implantation von fetalem Thymusgewebe rekonstruiert werden konnte. (198, 199)

Auf diesen Tierversuchen gründet die heutige Therapie der fetalen Thymus- und Lebertransplantation bei immundefekten Patienten.

T-Zell-Defekt

Besteht bei Patienten nur ein Defekt im Bereich der zellulären Immunfunktion, während die humorale oder B-Zell-

Funktion weitgehend normal ist, wird dieser als "T-Zell-Defekt" bezeichnet. (148) Die Zahl der B-Lymphozyten ist oft erhöht, die spezifischen Antikörperantworten sind normal oder aber infolge einer mangelnden T-B-Zell-Kooperation verringert.

Klinische Symptome der T-Zell-Defekte sind Gedeihstörungen, chronische Diarrhoen, Candidainfektionen, Virusinfektionen, Ekzeme; auch Pneumonien, insbesondere durch Pneumocystis carinii, gehören häufig zum Krankheitsbild.

Zur Zeit werden das Di-George-Syndrom, der Mangel an Purin-Nucleosid-Phosphorylase und verschiedene andere, nicht genau definierte T-Zell-Defekte, die oft mit chronischer, mukokutaner Candidiasis, manchmal auch mit Knorpel-Haar-Dysplasie (Cartilage hair hypoplasia) einhergehen, zu den eigentlichen T-Zell-Defekten gerechnet. (148)

Di-George-Syndrom

Als Modellbeispiel für den T-Zell-Defekt steht das Di-George-Syndrom. 1968 beschrieb Di-George vier Kinder mit angeborenem Hypoparathyroidismus und Abwesenheit bzw. Hypoplasie des Thymus. (68) Seit dieser Erstbeschreibung sind in der Literatur weit über 40 Fälle des Di-George-Syndroms beschrieben. (174, 182) Das Di-George-Syndrom (Thymushypoplasie) entsteht durch Hemmungsmißbildung der dritten und der vierten Schlundtasche. Das Syndrom ist nicht hereditär und kann mit Mißbildungen des Gesichtes (Mandibulahypoplasie, Hypertelorismus, antimongoloide Augenstellung, tief sitzende, eventuell dysplastische Ohren, karpfenmaulartige Mundform, kurzes Philtrum), Mißbildungen der Gefäße (Aortenbogenmißbildung) und Herzfehler einhergehen. (s. Abb. 2) Das Syndrom kann als partielles oder als totales Di-George-Syndrom ausgeprägt sein, wobei die partielle Form die häufigere ist. Der klinische Verlauf war früher infolge der tetanischen Krämpfe in den ersten Lebenstagen häufig letal. Durch die erfolgreiche Therapie des endokrinen Syndroms wird der Krankheitsverlauf, wenn der T-Zell-Defekt nicht komplett ist, durch Herzvitien bestimmt.

Purin-Nucleosid-Phosphorylase Mangel

Der Purin-Nucleosid-Phosphorylase Mangel ist ein sehr seltener Immundefekt, der sich auf das T-Zell-System beschränkt. Das Krankheitsbild wurde von Giblett et al. 1975 zum ersten Male beschrieben. (97) Der Patient war ein fünfjähriges Mädchen mit Anämie und häufigen Infektionen; es hatte keine meßbare Purin-Nucleosid-Phosphorylase Konzentration in den Erythrozyten. Weitere Fälle wurden von Amman et al. zusammengestellt. (16, 17)

Andere T-Zell-Defekte

Die anderen nicht genau definierten T-Zell-Defekte zeigen ein ähnliches Krankheitsbild wie Patienten mit Di-George-Syndrom oder Purin-Nucleosid-Phosphorylase Mangel.
Einige solcher nicht genau klassifizierbaren T-Zell-Defekte, die ebenfalls mit einer fetalen Thymustransplantation behandelt wurden, wurden publiziert. (2, 77, 99, 141, 159, 171, 179, 211) Diese Defekte werden nach der neuen Klassifikation der "World Health Organization" (WHO) unter 7 b eingereiht, d.h. variable, noch unklassifizierbare Immundefekte mit vorwiegend zellulärem Immundefekt (s. Tabelle 1 b)

Kombinierte Immundefekte außer SCID

Immundefektsyndrome, bei denen ein kombinierter Defekt vorliegt, sind das Immundefektsyndrom mit Ataxia teleangiectatica und das Wiskott-Aldrich-Syndrom. (s. Tabelle 1 b)

Die Ataxia teleangiectatica ist eine Erkrankung, die mit Entwicklungsstörungen im Kleinkindesalter, grober Ataxie, Tremor, sowie Hautveränderungen wie Teleangiectasien und café au lait Flecken einhergeht. Bei diesem Syndrom besteht eine funktionelle Störung im Bereich der zellulären Immunität und bei der Antikörpersynthese; der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom stellt ein Immundefektsyndrom dar, bei dem gleichzeitig eine Thrombozytopenie und Ekzeme auftreten. Der Immundefekt betrifft das T-Zell-System. Die progressiv verlaufende Krankheit kommt nur bei Knaben vor,

da der Erbgang X-chromosomal-rezessiv ist.

Bei allen erwähnten Immundefektsyndromen liegen Erfahrungen in der Transplantation fetaler, immunkompetenter Zellen vor. Diese Ergebnisse und Erfahrungen werden gruppenweise (Gruppe I-VI) aufgeführt und diskutiert.

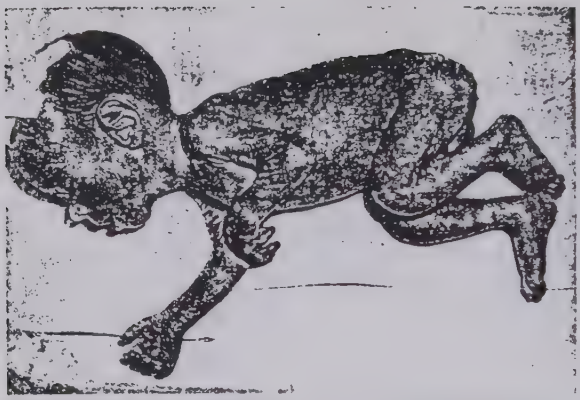


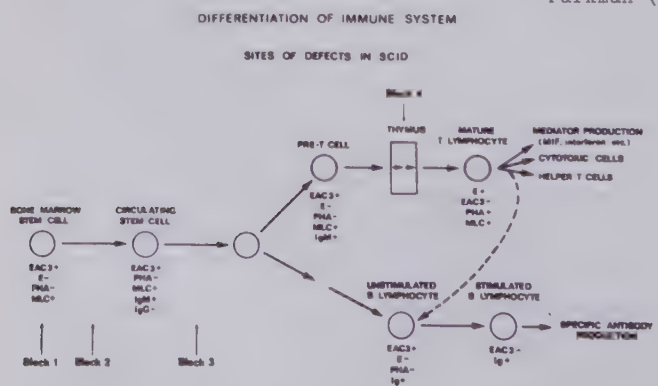
Figure 1. Appearance of a five-months-old boy with hypo-γ-globulinaemia and severe lymphocytopenia. Note extreme dystrophy.

Abb. 1
Fünf Monate alter Junge mit Hypogammaglobulinämie und schwerer Lymphozytopenie (128)

Fig. 1 *Facial appearance of patient with the DiGeorge syndrome, showing hypertelorism and short philtrum.*

Abb. 2
Charakteristisches Aussehen eines Patienten mit DiGeorge-Syndrom (248)

Abb. 3 Differenzierungsstadien des Immunsystems nach Parkman (216)



Differentiation of adult immune system: site of defects in severe combined immune deficiency (SCID). Block 1, absence of lymphoid stem cell; Block 2, adenosine deaminase (ADA) deficiency; Block 3, peripheral differentiation defect; Block 4, abnormal thymic ephilium. (nach Parkman)(216)

Tabelle 1 a

Primäre Immundefektsyndrome (IDS)(Auszug aus Immunodeficiency Syndromes. World Health Org. techn. Rep. Ser. 630)

Bezeichnung	Übliche phänotypische Expression funktionelle Störungen	zelluläre Anomalien	Vermutetes Niveau des zugrundeliegenden zellulären Defekts	Pathogenetischer Mechanismus	Vererbung	Assoziierte Störung
1.Schweres kombiniertes IDS						
a)retikuläre Dysgenesie	zelluläre Immunität,Antikörper,Phagozyten	T-Zell-System↓ B-Zell-System↓ Phagozyten	hämatopoetische Stammzellen?	unbekannt	nicht familiär	
b)schweizerische Form	zelluläre Immunität,Antikörper	T-Zell-System↓ B-Zell-System↓	lymphoide Stammzellen	unbekannt	autosomal rezessiv(?)	
c)Mangel an Adenosindesaminase (ADA)	zelluläre Immunität,Antikörper	T-Zell-System↓ B-Zell-System normal oder↓	frühe T-Zellen	metabolische Störung infolge ADA-Inaktivität	autosomal rezessiv	Anomalie der Chondrozyten
d)mit B-Lymphozyten	zelluläre Immunität,Antikörper	T-Zell-System↓ Defekt bei einzelnen Ig	frühe T-Zellen	unbekannt	x-chromosomal oder autosomal rezessiv	
e) andere						

Tabelle 1 b

Primäre Immundefektsyndrome (IDS) (Auszug aus Immunodeficiency Syndromes. World Health Org. techn. Rep. Ser. 630)

Bezeichnung	Übliche phänotypische Expression funktionelle Störungen	zelluläre Anomalien	Vermutetes Niveau des zugrundeliegenden zellulären Defekts	Pathogenetischer Mechanismus	Vererbung	Assoziierte Störung
2. Thymushypoplasie (DiGeorge-Syndrom)	zelluläre Immunität (Antikörper)	T-Zell-System↓	Thymus	Hemmungsmißbildung der 3. und 4. Schlundtasche	nicht familiär	Mißbildungen (Gesicht, Parathyreoidea, Herzgefäße)
3. Mangel an Purin-Nucleosid-Phosphorylase	zelluläre Immunität (Antikörper)	T-Zell-System↓	T-Zelle	metabolische Störung infolge PNP-Inaktivität	autosomal rezessiv	hypoplastische Anämie
4. IDS mit Ataxia teleangiectatica	zelluläre Immunität, Antikörper (partiell)	T-Zell-System↓ Plasmazellen ↓ IgA, IgE, ± IgG	bei frühen T-Zellen und späten B-Zellen Differenzierung gestört	unbekannt Thymusepithel DNA-repair	autosomal rezessiv	a) zerebellare Ataxie b) Teleangiektasien c) Ovaragenesie d) chromosomale Anomalien e) alpha-Fetoprotein↑
6. IDS mit Thrombozytopenie und Ekzem (Wiskott-Aldrich-Syndrom)	Antikörper gegen bestimmte Antigene (Polysaccharide) und zelluläre Immunität	T-Zell-System↓ B-Zell-System± (progressiv) ↓	unbekannt	unbekannt	X-chromosomal	a) Thrombozytopenie b) Ekzem
7b. Variable IDS, noch unklassifizierbar vorwiegend zellulärer Mangel	zelluläre Immunität ± Antikörper	T-Zell-System±↓	frühe T- oder T-Helferzellen	a) unbekannt b) Autoantikörper gegen T-Zellen	unbekannt oder familiär	

1.2. Methodik

Die bisher in der Weltliteratur veröffentlichten Fälle mit Schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID), Di-George-Syndrom und verschiedenen Immundefekten, die mit immunkompetenten Zellen (ohne Knochenmarkszellen) behandelt wurden, werden tabellarisch zusammengestellt, besprochen und ausgewertet.
Die Einteilung erfolgt in sechs Gruppen (I-VI); dabei werden in den Gruppen I-IV nur SCID-Fälle (ohne Nezelof-Syndrom), in der Gruppe V Di-George-Syndrom Patienten und in der Gruppe VI variable Immundefekte aufgeführt. Unter der heterogenen Gruppe VI werden folgende Krankheiten aufgeführt: T-Zell-Defekt, kombinierte Immundefekte (CID), Ataxia teleangiectatica, Wiskott-Aldrich-Syndrom und Nezelof-Syndrom.
Die in der Literatur als Nezelof-Syndrom beschriebenen Patienten werden nach der WHO-Klassifikation von 1978 der Gruppe des Schweren kombinierten Immundefekts mit B-Zellen zugeordnet. (274) Der Gebrauch des Begriffs "Nezelof-Syndrom" in der Literatur ist jedoch so uneinheitlich, daß die Einreihung in die SCID-Gruppen (I-IV) die einheitliche Symptomatik des Krankheitsbildes, sowie die Ergebnisse der Transplantationen verfälschen würde; daher werden diese Fälle in der Gruppe VI aufgeführt.

Gruppe I : Patienten mit SCID, bei denen nur fetaler Thymus transplantiert wurde.
Gruppe II : Patienten mit SCID, bei denen nur kultiviertes Thymusepithel transplantiert wurde.
Gruppe III: Patienten mit SCID, bei denen nur fetale Leber transplantiert wurde.
Gruppe IV : Patient mit SCID, bei denen sowohl fetale Leber als auch fetaler Thymus transplantiert wurde.
Gruppe V : Patienten mit Di-George-Syndrom, bei denen fetaler Thymus transplantiert wurde.

Gruppe VI: Patienten mit verschiedenen Immundefekten, bei denen ebenfalls fetaler Thymus transplantiert wurde.

Die Diskussion der Werte und Transplantationsergebnisse der verschiedenen Gruppen wird in Prätransplantationsdaten, Transplantations- und Posttransplantationsdaten gegliedert. Da die Gruppe VI eine sehr heterogene Gruppe ist, wurde auf eine Zusammenstellung der Prätransplantationsdaten dieser Gruppe verzichtet.
Untersucht wurden folgende Werte:

1. Prätransplantationsdaten:
Geschlecht der erkrankten Kinder (G)
Alter bei Beginn der Symptome (A_S)

Humorale Immunfunktion:
Serumimmunglobulinkonzentrationen (IgG, IgM, IgA)
Spezifische Antikörperantwort (AkAnt)
Isoantikörpertiter (Anti-A, Anti-B: IsAk)

Zelluläre Immunfunktion:
Hautreaktion vom verzögerten Typ
Zahl der T-Zellen (E-Rosetten-Test: ERT)
Gemischte Lymphozytenkultur (MLC)
Mitogenstimulation (PHA, PWM, ConA)
Lymphknotenbefund

Lymphozytenzahl (Lymph)
Adenosindesaminase-Aktivität (ADA)
Familiäre Disposition (FD)

2. Transplantationsdaten:
Alter bei der 1. Transplantation (A_{TR})
Zahl der Transplantationen (Z_{TR})
Zahl der Transplantate (Z_{Tr})
Transplantationsweg (TW)

Eigenschaften der Transplantate:
Alter des fetalen Spenders (A_{Sp})

Geschlecht des fetalen Spenders (G_{Sp})
Qualität (Q) der fetalen Leberzellen (frisch oder gefroren)
Kultivierungszeit bei kultiviertem Thymusepithel (KD)

3. Posttransplantationsdaten:
Änderungen der Immunfunktion (s. unter 1.; soweit angegeben)
Rekonstitution der humoralen und zellulären Immunfunktion (R_B, R_T)
Klinische Besserung (R_K)
Transplantat gegen Wirt Reaktion (Graft versus host reaction: GVH)
Überlebenszeit (ÜZ) (nach sechs und zwölf Monaten)
Todesursache (TU)

Fälle, bei denen infolge der Therapie mit immunkompetenten Zellen eine partielle oder vollständige Wiederherstellung der Immunfunktion erreicht wurde, werden tabellarisch im Kapitel "Tabellarische Kasuistik" aufgeführt (soweit dies vom publizierten Informationsmaterial her möglich war).

Anhand der Transplantations- und Posttransplantationsdaten sollen Hinweise und Empfehlungen für weitere Transplantationen gegeben werden. (s. Diskussion)

Durch die Auflistung jedes einzelnen publizierten Falles und die Angabe der Quellen für die jeweilige Fallbeschreibung soll Klarheit in die verwirrende Vielfalt von Berichten über die fetale Leber- und Thymustransplantation in der Weltliteratur gebracht werden. (Ausführliche Fallbeschreibungen wurden unterstrichen)

Methodische Einzelheiten zu den Tabellen:

In den Tabellen werden nur die Fälle aufgeführt, die als Einzelberichte in der Literatur erschienen sind; vorhandene Berichte, die nicht veröffentlichte Transplantationen

erwähnen und in den Erfahrungsschatz eingliedern, werden in der Diskussion der einzelnen Gruppen erwähnt.

Wurden bei einem Patienten mehrere, teils erfolgreiche, teils erfolglose Transplantationen durchgeführt, beziehen sich die Posttransplantationsdaten immer auf Transplantationen, nach denen eine immunologische oder klinische Besserung eingetreten ist. (bei mehreren steht die Anzahl in Klammern) Erfolglos verlaufene Transplantationen werden dann nicht gesondert aufgeführt.

Fälle, bei denen fetale Leber und fetaler Thymus kombiniert implantiert wurden, werden nur in Gruppe IV aufgeführt. Einzelne fetale Leber- oder fetale Thymustransplantationen werden nicht nochmals unter Gruppe I oder III aufgeführt; sie sind gegebenenfalls aus der Zahl der Transplantationen zu ersehen.

Die von Bortin und Rimm 1977 berichteten Fälle wurden in die Tabellen mitaufgenommen. (45) Fälle, die außer bei Bortin et al. in eigenen Fallbeschreibungen publiziert wurden, werden nur unter dem jeweiligen Berichterstatter aufgeführt. Unschärfen, die eventuell durch eine Zweifach-Nennung (unter Bortin und unter einem anderen Berichterstatter) entstehen, sind auf fehlerhafte, bzw. uneinheitliche Daten der Autoren zurückzuführen.

Die Jahreszahl hinter den Erstautorennamen gibt die Veröffentlichung des ersten ausführlichen Fallberichts an.

Patienten, die ein kultiviertes Thymusepitheltransplantat erhielten und nicht in Gruppe II aufgeführt sind, sind durch ein "k" gekennzeichnet und werden in den jeweiligen Gruppen nicht in die Auswertung der Transplantations- und Posttransplantationsdaten miteinbezogen. (z.B. kultiviertes Thymusepitheltransplantat beim Di-George-Syndrom, Kombination kultivierter Thymus + fetale Leber in Gruppe III)

Mit einem Sternchen (+) gekennzeichnete Patienten erhielten zusätzlich zur Transplantation immunkompetenter, fetaler Gewebe Transferfaktor.

Fälle, die zwar kurz in der Literatur angesprochen werden, aber keine näheren Angaben enthalten, wurden aufgeführt, aber nicht ausgewertet. (NA unter dem Namen des Berichterstatters)

Die mit · versehenen Fälle sind Patienten, bei denen kein fetales, sondern adultes oder postnatales Gewebe verwendet wurde. Diese Fälle wurden in der Tabelle aufgeführt und bei den Prätransplantationsdaten mitverwendet. In die Auswertung der Transplantations- und Posttransplantationsdaten wurden sie nicht einbezogen.

Die mit ·· gekennzeichneten Patienten, haben Knochenmark zusammen mit fetalem Gewebe (eventuell kurz vorher oder nachher) erhalten, so daß eine Auswertung der Transplantation mit fetalen, immunkompetenten Zellen nicht möglich ist. Diese Fälle wurden nicht ausgewertet.
Fälle, die nur mit BMT (Knochenmarkstransplantation) bezeichnet sind, sind auswertbar, da hier der Effekt der Transplantation von fetalem Gewebe bestimmt werden konnte.

Der mit ··· markierte Fall, wird in den Transplantations- und Posttransplantationsdaten nicht ausgewertet; maternelle Blutzellen wurden zusammen mit dem Transplantat gegeben. (140)

Abkürzungen und Zeichen zum Verständnis der Tabellen

ADA : Adenosindesaminase
AdPa : Adenopathie
AkAnt : Spezifische Antikörperantwort
A_S : Alter bei Symptombeginn (in Monaten)
A_{TR} : Alter bei der ersten Transplantation (in Monaten)
A_{Tr} : Alter der Transplantate(in Schwangerschaftswochen)
AtTel : Ataxia teleangiectatica

b : bestrahlt
BMT : Knochenmarkstransplantation (bone marrow transplantation)

Cd : Candida
CdInf : Candidainfektion
Ch : Chimärismus
CHH : Cartilage-Hair-Hypoplasia (Knorpel-Haar-Dysplasie)
CID : Kombinierter Immundefekt (combined immunodeficiency)
CMCC : Chronische mukokutane Candidiasis
Con A : Concanavalin A
Cy : Cyanose

D : Defekt
DGS : Di-George-Syndrom
Di : Diphterie
Dia : Diarrhoe
DNCB : Di-nitro-chlor-benzene
DNFB : Di-nitro-fluor-benzene

erh : erhöht
EA : EA-Rosetten-Test
EAC : EAC-Rosetten-Test
ERT : E-Rosetten-Test (Angabe in % der Lymphozyten)
Ex : Exanthem

f : weiblich
FD : Familiäre Disposition
Fie : Fieber
fr : frisch

g : gefroren
g(Index): gesamt
G : Geschlecht des Patienten
ger : gering
Ges % : Gesamtprozent (Prozentzahl aus der Anzahl aller Fälle
GeSt : Gedeihstörung
G_{Sp} : Geschlecht des fetalen Spenders
GVH : Graft versus host disease (Transplantat gegen Wirt Reaktion)

Häm : Hämorrhagie
HBLA : Human B-lymphocyte antigen
HerSi : Herpes-Simplex-Virus-Infektion

HerZo : Herpes-Zoster-Virus-Infektion
HeSpMe : Hepatosplenomegalie
HeVer : Herzversagen
HKS : Herzkreislaufstillstand
HT : Hauttest
HTLA : Human T-lymphocyte antigen
HyperIg : Hyperimmunoglobulinämie
HypoIg : Hypoimmunoglobulinämie
HypoTh : Hypothyreose

ia : intraarteriell
iab : intraabdominal
id : intradermal
Ig : Immunglobulin
IgA : Immunglobulin A (Angabe in mg/100ml)
IgG : Immunglobulin G (Angabe in mg/100ml)
IgM : Immunglobulin M (Angabe in mg/100ml)
im : intramuskulär
ime : intramesenterial
In : Initialen
Inf : Infektion
Infl : Influenza-Virus
ip : intraperitoneal
Is : Isolation
IsAk : Isoantikörper
iv : intravenös

Ka : Katarakt
Kach : Kachexie
KD : Kultivierungsdauer
kg : Kilogramm
KLH : Keyhole-Limpet-Cyanin
Kr : Krampfleiden

l : lebt
LTR : Lebertransplantation
LTr : Lebertransplantat
LyAd : Lymphadenitis
Lymph : Lymphozyten (Angabe in Zahl /µl)
LySa : Lymphosarkom

m : maskulin
M : Monat
MenEn : Meningoencephalitis
mi : mittel
MiRup : Milzruptur
MLC : Mixed-leucocyte-culture (Angabe in % der Normalwerte oder als SI)
Mo : Monilia
ms : mittelschwer
MTR : Milztransplantation
MTr : Milztransplantate
Mu : Mumps
MyKa : Myokarditis

NA : nicht auswertbar
NB : nicht berichtet
Nez.S. : Nezelof-Syndrom
n_G : Gesamtzahl
norm : normal
nT : Teilmenge

OtMe : Otitis media

PaInfl : Parainfluenza-Virus
Pert : Pertussis
Pet : Petechien
PHA : Phytohämagglutinin (Angabe in % der Normalwerte bzw. als SI)
pn : postnatal (neonatal oder adult)
PnAsp : Aspirationspneumonie
PnCa : Pneumocystis carinii
PnIns : Lungeninsuffizienz
PnPa : Pneumopathie
Pol : Poliovirus
PPD : Purified protein derivate
PrVak : Progressive Vakzinia
PWM : Pokeweed Mitogen

Q : Qualität

Ref : Referenz
ReIns : Respirationsinsuffizienz
R_B : Rekonstitution der B-Zell-Funktion
R_K : Klinische Rekonstitution
R_T : Rekonstitution der T-Zell-Funktion
Rel % : Relativprozent

s : schwer
sc : subkutan
SCa : Serumkalziumspiegel (Angabe in mg/100ml)
SCID : Schwerer kombinierter Immundefekt
SD : Streptodornase
Sep : Sepsis
SI : Stimulationsindex
SK : Streptokinase
SPh : Serumphosphatspiegel (Angabe in mg/100ml)
Sto : Stomatitis

t : tot
T : Tage
Tb : Tuberkulin
Tet(t) : Tetanus(toxoid)
ThDys : Thymusdysplasie
Tr : Transplantate
TR : Transplantation
Try : Trychophyton
TU : Todesursache
TW : Transplantationsweg
Ty : Typhus

ÜZ : Überlebenszeit

v : vorübergehend
Vak : Vakzine
verm : vermindert

W : Woche
WAS : Wiskott-Aldrich-Syndrom

Z,z : Zahl
ZZ : Zellzahl

+,pos : positiv
+? : fraglich positiv
± : partiell
-,neg : negativ
↑ : ansteigend
? : nicht berichtet (bei Platzmangel im Sinne von NB)
Ø : entfällt

HAUPTTEIL

2.1. Zusammenstellung der Daten

Prätransplantationsdaten für die mit immunkompetenten Zellen (ohne Knochenmark) transplantierten SCID-Patienten. (Gruppe I-IV)

Transplantation von fetalem Thymus (Gruppe I) : 31 Patienten
Transplantation von kultiviertem Thymusepithel (Gruppe II) : 13 Patienten
Transplantation von fetaler Leber (Gruppe III) : 16 Patienten
Kombinierte Anwendung von fetaler Leber und fetalem Thymus (Gruppe IV) : 31 Patienten
Gesamtzahl der Patienten deren Prätransplantationsdaten auswertbar waren : 88 Patienten

			Rel. %
Geschlecht	männlich	: 59	(75,65%)
n_T = 78	weiblich	: 19	(24,35%)
Alter bei			
Symptombeginn(M)	0 - 2	: 17	(54,8 %)
n_T = 31	2,1 - 3	: 5	(16,1 %)
	3,1 - 10	: 9	(29,1 %)

Klinische Prätransplantationsdaten:

Lymphozytenzahl	< 1000	: 21	(48,8 %)
(Z/µl)	< 2000	: 14	(32,6 %)
n_T = 43	< 3000	: 6	(14,0 %)
	> 3000	: 2	(4,6 %)
Adenosindesaminase	positiv	: 21	(75,0 %)
Aktivität	negativ	: 7	(25,0 %)
n_T = 28			
Symptome	Pneumonie	: 30	(65,2 %)
n_T = 46	Gedeihstörung	: 21	(45,7 %)
	Diarrhoe	: 15	(32,6 %)
	Candida-infektion	: 19	(41,3 %)
	Exanthem	: 12	(26,1 %)
	Pneumocystis carinii	: 12	(26,1 %)
	andere Infekte	: 21	(45,7 %)

			Rel. %
Serum IgG	0 - 200	: 26	(68,4 %)
(mg/100 ml)	201 - 300	: 6	(15,8 %)
n_T = 38	301 - 600	: 4	(10,5 %)
	> 600	: 2	(5,3 %)
Serum IgA	0	: 20	(52,6 %)
(mg/100 ml)	1 - 20	: 11	(28,9 %)
n_T = 38	> 20	: 5	(13,2 %)
	niedrig	: 2	(5,3 %)
Serum IgM	0	: 12	(31,6 %)
(mg/100 ml)	1 - 20	: 19	(50,0 %)
n_T = 38	21 - 80	: 5	(13,2 %)
	> 80	: 2	(5,3 %)
Isoantikörper	nicht vorhanden	: 20	(74,1 %)
n_T = 27	geringer Titer	: 7	(25,9 %)
Benutzte Antigene	Diphterietoxoid	: 7	
für die spezifische	Tetanustoxoid	: 5	
Antikörperantwort	Poliomyelitis Vak	: 5	
	Typhoid O und H Vak	: 3	
	Pneumokokken-Polisaccharid (PPS)		
	Pertussistoxoid	: 2	
	Influenza A Vak	: 2	
Getestete Patienten	Gesamtzahl	: 27	
n_T = 27	negativ	: 27	
Plasmazellen	nicht vorhanden	: 7	
n_T = 9	reduziert	: 2	
Hautteste	Candida	: 15	
Benutzte Antigene	Streptokinase	: 6	
für die Hautreaktion	Streptodornase	: 6	
vom verzögerten Typ	Mumps	: 6	
	Purified protein derivate (PPD)	: 5	
	PHA	: 4	
	Tuberkulin	: 2	
	DNCB oder DNFB	: 15	

		Rel. %
Hautreaktion vom verzögerten Typ	Getestete Patienten	: 33
n_T = 33	negativ	: 33
Lymphknotenbefund	nicht palpabel	: 17 (85,0 %)
n_T = 20	palpabel	: 3 (15,0 %)
PHA-Stimulation	negativ oder beinahe negativ	: 30 (69,8 %)
n_T = 43	niedrig	: 13 (30,2 %)
PWM-Stimulation	negativ oder beinahe negativ	: 17 (81,0 %)
n_T = 21	niedrig	: 4 (19,0 %)
Con A-Stimulation	negativ oder beinahe negativ	: 19 (86,4 %)
n_T = 22	niedrig	: 3 (13,6 %)
E-Rosetten-Test	negativ oder beinahe negativ	: 11 (40,7 %)
n_T = 27	niedrig	: 15 (55,5 %)
	mittel	: 1 (3,7 %)
Gemischte Lmphozytenkultur (MLC)	negativ	: 8 (33,4 %)
	gering	: 12 (50,0 %)
n_T = 24	mittel	: 2 (8,3 %)
	normal oder beinahe normal	: 2 (8,3 %)
Familiäre Disposition	ja	: 32 (78,0 %)
n_T = 41	nein	: 9 (22,0 %)

Prätransplantationsdaten für die mit Thymustransplantaten behandelten Di-George-Syndrom Patienten (Gruppe V)

Gesamtzahl		:	10
Transplantation von fetalem Thymus		:	9
Transplantation von kultiviertem Thymusepithel		:	1
Geschlecht	männlich	:	6 (75,0 %)
n_T = 8	weiblich	:	2 (25,0 %)
Alter bei Symptom-	0 - 2	:	6 (85,7 %)
beginn (M)	2,1 - 3	:	0
n_T = 7	3,1 - 10	:	0
	> 10	:	1 (14,3 %)

Klinische Prätransplantationsdaten

Lymphozytenzahl	< 1000	:	0
(Z/ l)	< 2000	:	3
n_T = 6	< 3000	:	1
	verm	:	2
Symptome	Tetanische Krämpfe	:	7 (100,0 %)
n_T = 7	Pneumonie	:	3 (42,9 %)
	Candidainfektion	:	3 (42,9 %)
	andere Infekte	:	3 (42,9 %)
	Gedeihstörung	:	2 (25,0 %)
	Otitis media	:	2 (25,0 %)
	Exantheme	:	1 (14,3 %)
	Diarrhoe	:	1 (14,3 %)
Anomalien beim	Aortenbogenmißbildung	:	5 (71,4 %)
Di-George-Syndrom	Ohranomalie	:	4 (57,1 %)
n_T = 7	kurzes Philtrum	:	4 (57,1 %)
	Herzfehler	:	3 (42,9 %)
	Hypertelorismus	:	2 (28,6 %)
	gespaltene Uvula	:	2 (28,6 %)
	Nabelhernie	:	2 (28,6 %)
	Katarakt	:	1 (14,3 %)

Serum-Calcium-Spiegel:	Varianzbreite:		2,2 - 6,8 mg/100 ml
$n_T = 7$	Durchschnitts-Spiegel	:	5,23mg/100 ml
Serum-Phosphat-Spiegel:	Varianzbreite:		7,0 -15,6 mg/100 ml
	Durchschnitts-Spiegel	:	9,24 mg/100 ml
Serum IgG:	0 - 200	:	0
(mg/100 ml)	201 - 300	:	0
$n_T = 6$	301 - 600	:	3
	> 600	:	2
	norm.	:	1
Serum IgA:	0	:	1
(mg/100 ml)	1 - 20	:	0
$n_T = 5$	> 20	:	4
	norm.	:	0
Serum IgM:	0	:	0
(mg/100 ml)	1 - 20	:	0
$n_T = 4$	21 - 80	:	3
	> 80	:	1
	norm.	:	0
Hautteste:	Patienten getestet	:	3
$n_T = 3$	Patienten negativ	:	3
Lymphknotenbefund:	palpabel	:	0
$n_T = 6$	nicht palpabel	:	1
	hypozellulär	:	5
PHA-Stimulation:	negativ oder beinahe neg.	:	3
$n_T = 7$	niedrig	:	4
	mittel	:	0
	normal oder beinahe norm.	:	0

Prätransplantationsdaten der Di-George-Patienten:

MLC-Test:	negativ oder beinahe neg.	: 1
$n_T = 2$	niedrig	: 1
	mittel	: 0
	normal oder beinahe normal	: 0
E-Rosetten-Test:	negativ oder beinahe neg.	: 1
$n_T = 3$	niedrig	: 1
	mittel	: 1
	normal oder beinahe norm.	: 0

Transplantation von fetalem Thymus (bei SCID; Gruppe I)

Nr	Berichter	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	ÜZ (M)		TU	Ref
1	Hitzig(60)	??/?/NB	/NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB	t	NB	36,89
2	°Rosen62	RV/m/3	/15,5	1(1)	pn	NB	sc	NB	NB	-	-	-	1,25	t	Pn HeVer	101,102,103,229;8,36, 89,161,191
3	Allibone64	GS/m/3	/4,5	1(1)	12	NB	im	NB	NB	-	-	-	1	t	PrVak	9;36
4	°°Hitzig65 +BMT	??/f/5	/6	2(2)	20	m	im	NB	NB	NA	NA	NA	1	t	Pn	132;36,89,161,191
5	°Bethenod66	BS/f/2	/8	1(1)	pn	m	im	NB	NB	-	-	-	1	t	Kach	41;36,89,191
6	Harboe66	PE/m/1,5/5		1(1)	16	f	im	+	+	-	-	-	2	t	Pn	128;36,89,161
7	°°Rosen66 +BMT	CA/m/1	/7	1(2)	16 pn	f	NB	+?	NB	NA	NA	NA	0,5	t	HeVer	230;191
8	Dooren(68)	??/?/NB	/NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB	t	NB	161
9	Dooren68 +BMT	FK/m/1	/5,5	2(4)	9-13	NB	im sc	NA	-	-	-	-	0,7	t	Pn	69
10	°Marie68	JT/m/pn	/1	1(1)	pn	f	im	+?	NB	-	-	-	0,5	t	Kach	191;36,89
11	°Cole69	??/f/2	/8	1(1)	pn	m	ip	NB	NB	-	-	-	0,7	t	NB	61;89
12	°°Dé Koning69 +BMT	JM/m/2,5/5,5		1(1)	15	f	im	NA	NA	NA	NA	NA	60	l	Ø	70,224,225;36,49,66,194
13	°°Buckley 71 +BMT	??/f/2	/14,5	1(1)	NB	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	4	t	Kr PnCa	50,49;36,167
14	°Buckley71 +BMT	?S/m/NB	/15	1(1)	NB	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	0,8	t	GVH	49;167
15	Flad 71	ER/m/0,5/7,75		2(6)	18	NB	im sc	NB	-	$\pm_v$	-	$+_v$	NB	t	NB	74;8,36,89,163

Transplantation von fetalem Thymus (bei SCID; Gruppe I)

Nr	Berichter	In/G/A_S (M) /A_{TR} (M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	ÜZ (M)	TU	Ref
16	••Levey71 +BMT	??/m/NB /4,5	1(1)	NB	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	5 t	Sep	179;36,49,167,216
17	••Speck71 +BMT	GW/m/NB /8	2(2)	NB	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	0,4 t	Pn	70,239;49,66,71,167
18	+Ammann73	??/?/0,5/1	1(1)	14	NB	ip	+	+	±	-	+	48 t	Pn Sep	12,143,263;8,89,148,209
19	Hitzig74 NA	??/?/NB /NB	?(?)	12-16	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB t	NB	89
20	Rezza74	??/m/NB /6	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	0,4 t	Inf	226
21	+Seligmann74 +BMT	SA/f/Is /1,25	1(1)	12	f	im	NB	NB	-	-	-	4,5 1	Ø	119,122,203,234,235
22	+Wara74	GJ/m/3 /8	1(1)	16	NB	ip	+	NB	±	NB	-	2 t	Sep GVH	262,263;89
23	+Rachelewsky75	??/f/3 /5	1(1)	15	m	ip	+	+	+	-	+	48 t	Inf	222,223,263;45,89,148,209
24	Haneberg76	S?/m/7 /10	4(4)	10-20	NB	im	-	NB	-	-	-	1 t	NB	127
25	Murphey76	??/m/NB /23	1(1)	16	m	im	NB	NB	+	-	+	48 1	Ø	201;209
26	+Seeger76	??/m/4 /6,5	1(1)	NB	NB	ip	NB	NB	-	-	-	0,75t	Häm	233
27	$_1$Bortin77	??/f/NB /7	1(1)	12	NB	ip	NA	NA	NA	NA	NA	0,2 t	Pn	45
28	$_2$Bortin77	??/m/NB /13	1(1)	13	NB	ip	+	+?	±	-	NB	0,8 t	Sep,Pn GVH	45
29	$_3$Bortin77	??/m/NB /9	1(1)	11	NB	ip	-	-	-	-	NB	0,8 t	MenEn	45
30	$_4$Bortin77	??/m/NB /5	1(1)	14	NB	ip	-	+	±	-	NB	1,9 t	Sep	45

Transplantation von fetalem Thymus (bei SCID; Gruppe II)

Nr	Berichter	In/G/A_S /A_{TR} (M)(M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	UZ (M)	TU	Ref
31	$_5$Bortin77	??/m/NB /8	1(1)	14	NB	ip	+	+?	±	-	NB	2,3 t	Sep,Pn GVH	45
32	$_6$Bortin77	??/m/NB /11	2(2)	12	NB	im	-	-	-	-	NB	8 t	CLK	45
33	$_7$Bortin77	??/f/NB /5	3(3)	16	NB	im	-	-	-	±	NB	14 t	PnCa	45
34	$_8$Bortin77	??/m/NB /23	1(1)	13	NB	ip	+	+	±	-	NB	6 1	Ø	45
35	$_9$Bortin77	??/m/NB /1	1(1)	11	NB	ip	+	+	+	-	NB	7 1	Ø	45
36	$_{10}$Bortin77	??/m/NB /1	1(1)	12	NB	ip	+	+	+	-	NB	52 1	Ø	45
37	Ammann(78)	??/?/NB /18	1(1)	12,5	NB	ip	+	+	+	-	+	36 1	Ø	209
38	Griscelli78	AS/m/Is /1,25	1(1)	20	m	ip	+	+	$+_v$	-	+	14 t	Pn	119,124;121,209
39	Flad80	??/m/NB /NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	0,25t	MenEn Pn	75

Transplantation von kultiviertem Thymusepithel (bei SCID; Gruppe II)

Nr	Berichter	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (M)	G_{Sp}	KD (T)	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	ÜZ (M)	TU	Ref
1	Hong 76	??/f/4	/10	2(2)	NB	NB	18	im ip	-	-	+ -	$+_v$	+	18	t MyKa	145,146;147,197
2	Gelfand 77	??/m/NB	/4,5	1(1)	NB	NB	NB	ip im	NB	-	±	±	$+_v$	4	t Inf	92;94
3	Hong 78	??/f/NB	/NB	1(1)	NB	NB	16-21	NB	NB	NB	±	$+_v$	+	18	t Inf	146;147
4	1Borzy 79	??/m/NB	/12	2(2)	NB	NB	NB	ip iab	NB	NB	±	±	$+_v$	NB	t NB	46
5	2Borzy 79	??/f/NB	/42	1(1)	NB	NB	NB	iab	NB	NB	$\pm_v$	-	-	2	t LySa	46
6	3Borzy 79	??/m/10	/54	1(1)	NB	NB	NB	iab	NB	NB	$\pm_v$	-	-	2	t LySa	46
7	Jones 79	KH/f/Is	/8	3(3)	36 18 13	m f f	18	im ip ime	NB	-	$\pm_v$	$\pm_v$	$+_v$	15	t Sep	157,158
8	Flad 80	NB/m/Is	/8	1(1)	pn	m	18	ip im	+	+	±	±	+		t	75,76,205
9	Touraine 80	AC/f/Is	/6	2(2)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB	1 Ø	252,255,256
10	Joller 81	??/?/10	/11	2(2)	pn	NB	9-20	im	NB	NB	$\pm_v$	-	-	NB	t Inf	155
11	Joller 81	??/?/1,5/2,25		2(2)	pn	NB	9-20	im	NB	NB	$\pm_v$	-	-	NB	t PnCa	155
12	Joller 81	??/?/pn	/2	1(1)	pn	NB	9-20	im	NB	NB	±	±	+	NB	1 Ø	155
13	Joller 81	??/?/??	/?	1(1)	pn	NB	9-20	im	NB	NB	±	±	+	NB	1 Ø	155

Transplantation von fetaler Leber (bei SCID; Gruppe III)

Nr	Berichter	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	ZZ	Q	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	ÜZ (M)	TU	Ref
1	Hong (68)	??/?/NB	/NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB	t NB	161
2	Gatti (69)	SA/f/pn	/7	1(1)	12	m	1×10^8_g	NB	ip	NB	NB	NA	NA	NA	0,1	t Pn	86
3	Githens 69	Df/m/1	/2	3(1)	12	NB	$14,6 \times 10^7_g$	NB	iv	-	-	-	-	-	NB	t NB	98
4	**Rubinstein71 +BMT	RP/f/NB	/14	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	0,9	t Sep	276;49,167
5	Githens 73	??/m/NB	/2	1(1)	12	f	NB	g	ip	-	-	-	-	-	1,3	t Pn	99
6	Keightley 75	??/m/NB	/3	1(1)	9	NB	$2,5 \times 10^8_g$	fr	ip	+	+	+	±	+	15	t Sep,Pn	63,164,165,166;45, 112,148,185,209
7	Buckley 76	??/m/8	/13	1(1)	8	NB	$8,4 \times 10^7_g$	fr	ip	+	+	+	-	+	32	1 Ø	52,53;45,86,148, 185
8	$_1$Löwenberg 76	??/m/NB	/11	2(2)	20 17	NB f	$3,5 \times 10^8$/kg 3×10^8/kg	g fr	iv iv	- -	+? +	-	-	-	4,3	t Inf,Pn	183,184,185;45
9	$_2$Löwenberg 76	??/f/NB	/2	1(1)	20	m	4×10^8/kg	fr	iv	-	+	$\pm_v$	-	$+_v$	0,7	t PnAsp	183,184,185;45
10	Rieger 76	MM/m/Is	/5,5	1(1)	4,5	m	$3,7 \times 10^6$/kg	fr	ip	+	NA	±	-	+	30	1 Ø	190,227,228;45, 148,209
11	$_1$Bortin 77	??/m/NB	/5	2(2)	18	NB	$1,1 \times 10^7$/kg	g	iv	-	-	NA	NA	NA	1,1	t Sep	45
12	$_2$Bortin 77	??/m/NB	/6	2(2)	13	NB	NB	fr	ip	-	-	±	±	NB	2,9	t Sep	45
13	$_3$Bortin 77	??/m/NB	/8	4(4)	17	NB	13×10^7/kg	g	iv	-	-	-	-	NB	3,7	t Sep,Pn	45
14	Astaldi 78	??/m/NB	/8	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	+	$\pm_v$	$\pm_v$	$+_v$	NB	? Ø	19
15	$_1$Aiuti 79	St/m/1	/2	1(1)	7,5	NB	60×10^6_g	NB	iv	+	NB	+	±	+	18	1 Ø	4,73
16	$_2$Aiuti 79	FS/m/3	/3	1(1)	7	NB	50×10^6_g	NB	iv	+	+?	+	+	+	13	1 Ø	4,73
17	Ziegler 80	??/m/0,5/12		3(3)	NB	NB	NB	NB	ip	NB	NB	-	-	-	5	t Pn	278

Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus (bei SCID; Gruppe IV)

Nr	Berichter	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	Z_{LTR} (z_{LTr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	ZZ_L	Q	TW	Z_{TTR} (z_{TTr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	UZ (M)	TU	Ref
1	Hitzig 65	??/f/pn	/0,5	2(1)	9,5		NB	fr g	iv	5(11)	9,5-20		iv im	NB	NA	±v	±v	+	4 t	Pn	132;36,161, 191
2	Cooper(68)	??/?/NB	/NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	+?	-	-	-	NB t	NB	161
3	Cottier(68)	??/?/NB	/NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB t	NB	161
4	••Hong 68	??/m/0,1	/8	1(3)	12	f	$1x10^4$/kg	NB	ip	1(1)	12	f	ip	NA	NA	NA	NA	NA	0,5t	Pn	140
5	•Jacobs 68	??/m/1	/3,3	1(1)	NB	NB	NB	NB	iv	1(1)	pn	m	iab	NB	NB	-	-	-	0,2t	Sep	154;36,89
6	•Greenberg69	GK/m/8	/12	1(1)	17	NB	$4,5x10^8_g$	fr	iv	1(1)	pn	NB	ip	NB	NB	-	-	-	1 t	Sto	115
7	Hitzig 71 NA	BG/m/0,5	/NB	?(?)	NB	NB	NB	NB	iv	?(?)	NB	NB	im	NB	NB	-	-	-	NB t	NB	135
8	Soothill 71	??/m/NB	/3,5	2(2)	NB	NB	NB	NB	ip id	1(1)	11	NB	im	+	NB	±v	-	-	4,5t	NB	238,36,89, 163
9	Githens 73	??/	/NB	/4	1(1)	13	m	NB	g	iv	1(1)	13	m	iv	-	NB	-	-	-	1,3t	Pn	99,148
10	Githens 73	??/m/NB	/8	7(7)	11-20	m	NB	g	ip	4(4)	9-22	m	ip	-	+	-	-	-	8 t	Pn	99,148
11	••Meuwissen73 +BMT	TH/f/NB	/9	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	1(1)	NB	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	3,5t	Inf	96,194,195 196
12	Dooren 74	EK/m/NB	/5	1(1)	18	f	$1,1x10^8$/kg	NB	NB	1(1)	18	f	NB	-	-	-	-	-	0,5t	Vac	71,184,185
13	Dooren 74	CD/m/NB	/9	1(1)	16	f	$5x10^7$/kg	NB	NB	1(1)	16	f	NB	NB	-	-	-	-	0,3t	Sep	71,184,184; 45
14	Pyke 75	??/m/6	/13	1(1)	9	f	$1,8x10^8_g$	NB	ip	1(1)	11	NB	im	NB	-	-	-	-	11 t	Sep	221
15	Ackeret 76	??/f/NB	/NB	1(1)	12	NB	$10x10^8_g$	NB	iv	1(1)	NB	NB	NB	+	-	+	+	+	25 t	Pn	1;130,148 185,209
16	Buckley 76	??/m/8	/10	1(1)	9,5	NB	$3x10^8_g$	fr	ip	1(1)	9,5	NB	NB	+	NB	-	-	-	10 t	CLK	52,53,273, 148,209
17	†Haneberg 76	?F/m/Is	/2	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	4(4)	13-16	NB	im ip	+	-	-	-	-	10 t	Pn	127
18	Löwenberg76	??/m/NB	/NB	2(2)	18 17	m f	$2,2x10^8$/kg $1,3x10^8$/kg	fr g	iv iv	2(2)	NB	im im	NB	NB	-	-	-	-	4 t	Re-Ins	184,185

Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus (bei SCID; Gruppe IV)

Nr	Berichter	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	Z_{LTR} (z_{LTr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	ZZ_L	Q	TW	Z_{TTR} (z_{TTr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	ÜZ (M)	·	TU	Ref
19	Bortin 77	??/m/NB	/6	1(1)	12	NB	$86x10^6$/kg	fr	iv	1(1)	12	NB	iv	-	-	NA	NA	-	0,8	t	Sep	45
20	[k]Incefy 77	JJ/?/NB	/14	2(2)	NB	NB	NB	NB	NB	1_k(1)	NB	NB	NB	NB	+	-	-	-	NB	?	Ø	151;209
21	Pahwa 77	MW/m/2	/8	3(3)	8-12,5	NB	$2,7x10^7_g$ $5,9x10^7_g$	fr	ip	1(1)	18_b	NB	im	+?	+	+	±	+	15	1	Ø	212,214;15 151,152,18 209
22	Cohen (78)	??/?/NB	/NB	1(1)	16	NB	$14x10^8_g$	NB	ip	1(1)	NB	NB	NB	+	+	±	-	+	13	1	Ø	209
23	Griscelli78	YD/m/NB	/7	1(1)	13	NB	NB	fr	iv	1(1)	13	NB	ip	-	NB	$\pm_v$	$\pm_v$	NB	2,9	t	Sep	121,124
24	Griscelli78	AJ/m/NB	/5	1(1)	14	NB	NB	fr	iv	1(1)	14	NB	ip	-	NB	-	-	NB	0,5	t	Sep	121,124
25	Griscelli78	JS/f/NB	/3	3(3)	12-14	NB	$6x10^8$/kg	fr	iv	3(3)	12-14	NB	ip	-	NB	-	-	NB	13	t	Sep	124
26	Griscelli78	RP/m/NB	/3	1(1)	14	NB	$8x10^8$/kg	fr	iv	1(1)	14	NB	ip	+	NB	$\pm_v$	$\pm_v$	NB	2	t	Sep GVH	124
27	Pahwa 78	KM/m/Is	/14	4(4)	11,5 10,5	NB	$2,4x10^8_g$	NB	iv ip	6(6)	11,5	NB	NB	-	+	+	±	+	19	1	Ø	214;150,15 152,185,20
28	[k]Pahwa 78	DV/?/NB	/NB	1(2)	NB	NB	NB	NB	NB	1_k(1)	NB	NB	NB	NB	+	-	-	-	NB	t	Pn	213;209
29	Touraine 78	PB/m/NB	/6,5	1(1)	10,5	NB	NB	fr	NB	1(1)	10,5	NB	NB	-	-	-	-	-	1	t	Inf	251,255;25 252,254
30	Betend 79	SS/m/Is	/0,7	2(2)	13 m 10 m		$3x10^8_g$ $3,2x10^6_g$	fr fr	NB	2(2)	13 m 10 m		NB	-	+ +	+ +	+ ‡	+ ‡	NB +	42	1	Ø	40,255,256 253,254,25
31	Touraine 79	AC/f/pn	/6	5(5)	8,5 8	NB	NB	fr	NB	5(5)	8,5 8	NB	NB	NB	NB	$\pm_v$ $-_v$	$\pm_v$ $-_v$	NB +	48	1	Ø	255,256;2 254
32	Touraine 79	CF/f/Is	/3	5(5)	10 9	NB	NB	fr	NB	5(5)	10 9	NB	NB	- +	NB	$\pm_v$ $-_v$	$\pm_v$ $-_v$	NA NA	22	1	Ø	255,256;25 254
33	Touraine 80	NM/n/NB	/NB	1(1)	12	NB	NB	fr	NB	1(1)	12	NB	NB	NA	NA	NA	NA	NA	NB	1	Ø	256

Transplantation von fetalem Thymus beim Di-George-Syndrom (Gruppe V)

Nr	Berichter	In/G/A_S /A_{TR} (M) (M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_K	UZ (M)	TU	Ref
1	Cleveland 68	??/m/O,3/7	1(1)	13	f	im	-	-	+	+	108	1 Ø	57,58,59,60,8;89,148
2	August 68	EM/m/O,1/21	1(1)	16	f	im	-	-	+	+	108	1 Ø	20,21,174;8,89,148
3	Gatti 72	??/m/O,1/1,5	1(1)	12	f	im	-	-	+	+	60	1 Ø	87,88,89;112,148
4	Biggar 75	AE/m/1 /5	1(2)	14 15	f f	ip	-	NB	+	+	24	1 Ø	43,82;8,112,148
5	Incefy 77	OT/?/NB /1,5	5(7)	NB	NB	NB	NB	NB	+	+	NB	? Ø	151
6	Astaldi 78	??/f/NB /NB	3(3)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	NB	t NB	19
7	^{k}Thong 78	??/f/13 /15	1(1)	20	NB	ip im	-	-	+	+	7	1 Ø	35,247,248
8	Pahwa 79	??/m/pn /3	2(2)	12 14	NB	ip	NB	NB	-	-	21	t Kr	215
9	Touraine 79	SP/m/pn /5	1(1)	12	f	im	-	-	+	+	48	1 Ø	253
10	Wara 79	TH/?/NB /NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	+	NB	NB	? Ø	269

Transplantation von fetalem Thymus bei verschiedenen Immundefekten (Gruppe VI)

Nr	Berichter	Diagnose	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	$^{Z}_{(z}TR_{Tr})$	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	UZ (M)		TU	Ref
1	*Fulginiti 66 LTR,MTR	Nez. S. ThDys	??/m/14	/26	1(10)	pn	NB	NB	NB	NB	±	±	+	36	1	Ø	81,193
2	Hitzig 71	Nez. S.	BA/m/3	/9	1(1)	11	NB	im	NB	NB	-	-	-	0,5	t	Pn	134
3	Githens 73	Nez. S.	??/f/NB	/48	2(2)	7 15	NB m	NB	+	-	-	-	-	0,4	t	Inf	99;89
4	Lawlor 74	Nez. S.	JR/m/6	/66	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	±	NB	-	NB	?	NB	177
5	Rezza 74	Nez. S.	??/f/NB	/12	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	0,5	t	Inf	226
6	+Ammann 75	Nez. S.	MV/f/6	/54	4(4)	14- 16	NB	ip	-	-	+ +v	+ +v	+ +v	30	1	Ø	13,14;148,177
7	+Ammann 75	Nez. S.	KJ/m/13	/36	4(4)	NB	NB	ip	-	-	+ (4)	+ (1)	+ (2)	24	1	Ø	13,14;148,261
8	+Ammann 75	Nez. S.	NS/m/6	/192	1(1)	20	NB	ip	-	-	-	-	-	5	t	PuIns	13,14;148,177
9	+Shearer 78	Nez. S.	??/f/4,5/6		1(1)	14	m	ip	+	NB	±	-	+	41	t	Inf	236,246;148
10	Touraine 78	CID	AD/m/4	/7	1(1)	19	f	im	+	+	-	-	-	0,75	t	NB	250
11	kBallow 79	CID	??/f/NB	/17	1(1)	NB	NB	ip	-	NB	±v	-	-	NB	t	Pn	30
12	kHerrod 81	CID	CM/m/1	/9	2(2)	NB	NB	NB	+?	-	+v +v	+v -v	+v +v	4	t	HKS	129
13	Terry 70	ThDys	??/?/NB	/9	2(2)	15 15	NB	NB	+?	NB	-	NB	-	NB	t	NB	163
14	Pachmann 74	ThDys	??/m/pn	/18	1(1)	20_b	NB	NB	NB	NB	NA	NA	NA	0,1	t	NB	211
15	Peterson 66	AtTel	??/?/NB	/NB	1(1)	NB	NB	NB	NB	NB	-	-	-	NB	?	NB	161,218
16	Goya 71 NA	AtTel	5 Patienten		jel- 2	27- 38	NB	NB	NB	$+_v$	-	-	-	NB	?	NB	114;51

Transplantation von fetalem Thymus bei verschiedenen Immundefekten (Gruppe VI)

Nr	Berichter	Diagnose	In/G/A_S (M)	/A_{TR} (M)	Z_{TR} (z_{Tr})	A_{Sp} (W)	G_{Sp}	TW	GVH	Ch	R_T	R_B	R_K	ÜZ (M)	TU	Ref
17	Lopukhin 73 NA	AtTel	8 Patienten		je 1	pn	NB	sc	- mi	NB	±	±	+	NB	1 Ø	186,187,188;89
18	†Ammann 75	AtTel	JT/m/7	/35	1(1)	NB	NB	ip	-	-	±	-	-	NB	1 Ø	13,14
19	†Buckley 75	AtTel	??/f/NB	/156	1(1)	12-14	NB	im	NB	NB	-	-	-	5	1 Ø	51
20	†Ammann 75	WAS	RM/m/pn	/84	1(1)	16	NB	ip	-	-	-	-	-	1,5	t Pn	13,14
21	kHutter 81	WAS	??/m/2	/36	1(1)	pn	NB	im	-	NB	±	-	+	NB	? Ø	149
22	Lampkin 71	T-Zell-D.	??/?/NB	/NB	1(3)	17-19	NB	NB	+	NB	$\pm_v$	Ø	$+_v$	NB	? Ø	163
23	Levy 71	T-Zell-D. CMCC	??/m/36	/204	2(2)	18 17	NB	im	+?	-	+ ±	Ø Ø	+ +	21	1 Ø	143,180;8,89,148,163
24	Hong 72	T-Zell-D. CHH	??/f/NB	/25	3(3)	12-18	NB	im	NB	$+_v$	$\pm_v$	Ø	$+_v$	36	1 Ø	141,143;89,148,163
25	Jose 74	T-Zell-D.	??/m/5	/24,5	4(4)	12-16	m(3) f(1)	im	NB	NB	$\pm_v$	Ø Ø	+ +	11	1 Ø	159;148
26	Aiuti 75	T-Zell-D.	MC/f/6	/108	1(1)	16	NB	im	NB	NB	+	Ø	+	18	1 Ø	2,226;89,148
27	Aiuti 75	T-Zell-D.	VT/f/24	/60	1(1)	13	m	im	NB	-	+	Ø	+	24	1 Ø	2,55,226;89,148
28	Foroozanfar 75	T-Zell-D.	??/m/12	/72	1(1)	20	m	im	-	-	+	Ø	+	24	1 Ø	77;89,148
29	†Kirkpatrick 75	T-Zell-D. CMCC	??/m/24	/108	1(1)	14	m	im	-	-	+	Ø	-	60	1 Ø	170,171;89,148
30	†Stoop 76	T-Zell-D.	??/f/8	/11	3(6)	16-18	m(1) f(3)	im	NB	-	$\pm_v$ (3)	Ø (3)	+ (2)	24	t LySa	16,244;163
31	†Ballow 77	T-Zell-D. CMCC	??/f/42	/NB	2(2)	20 18	NB	ip	NB	-	+	Ø	+	16	1 Ø	29

Transplantationsdaten für Gruppe I-VI

Aufstellung der ausgewerteten Patienten, Transplantationen und Transplantate

A	I	II	III	IVa	IVb	Gesamtzahl (SCID)	V	VI
Patienten:	27	13	16	27		83	9	25
Transplantationen:	35	20	26	52	54	187	16	42
Transplantate:	41	20	24	52	61	198	19	47

B	Gesamtzahl TTR beim SCID (I,II,IV b)	Gesamtzahl LTR beim SCID (III,IV a)	Gesamtzahl (I-IV)	Gesamtzahl (I-VI)
Patienten:	67	43	83	117
Transplantationen:	109	78	187	245
Transplantate:	122	76	198	264

Alter der Patienten bei der ersten Transplantation

	I	II	III	IV	Gesámtzahl	V	VI
-1/2 Jahr:	12	5	9	12	38	5	1
>1/2-1 Jahr:	8	4	4	6	22	1	5
>1-2 Jahre:	4	0	2	3	9	1	1
> 2 Jahre:	0	2	0	0	2	0	15
NB	3	2	1	6	12	2	3
Gesamtzahl:	27	13	16	27	84	9	25
Durchschnittsalter(M):	7,7	14,8	5,8	7,2	8,9	6,3	61,1

Alter der Transplantate bzw. der fetalen Spender

mittleres Alter(W):	14,4	pn	12,6	12,95	13,4	13,5	14,9

Transplantationsweg der Transplantate

	fetaler Thymus	(Rel %)	kultivierter Thymus	(Rel %)	fetale Leber	(Rel %)	Gesamtzahl	(Rel %)
ip :	44	36,7 %	4	22,2 %	26	49,1 %	74	38,7 %
im :	58	48,3 %	10	55,6 %	0	0	68	35,6 %
iv :	7	5,8 %	0	0	26	49,1 %	33	17,3 %
sc :	11	9,2 %	0	0	0	0	11	5,8 %
andere :	0	0	4	22,2 %	1	1,8 %	5	2,6 %
Zahl ausgewertet:	120		18		53		191	

Posttransplantationsdaten für Gruppe I - VI

GVH	I Ges%	II Ges%	III Ges%	IV Ges%	Gesamt Ges% Zahl (SCID)	V Ges%	VI Ges%
+	11(40,4%)	1(7,7%)	5(31,3%)	7(25,9%)	24(28,9%)	0	4 (16%)
+?	0	1(7,7%)	0	1(3,7%)	2(2,4%)	0	2 (8%)
-	5(18,6%)	0	7(43,7%)	10(37,1%)	22(26,5%)	5(55,6%)	7 (28%)
NB	11	11	4	9	35	4	12
n_G	27	13	16	27	83	9	25
Ch							
+	9(33,3%)	1(7,7%)	5(31,2%)	5(18,5%)	20(24,1%)	0	1 (4%)
+?	3(11,1%)	0	1(6,4%)	1(3,7%)	5(6,0%)	0	0
-	4(14,8%)	3(23,1%)	5(31,2%)	8(29,6%)	20(24,1%)	4(44,4%)	13 (52%)
NB	11	9	5	13	38	5	11
n_G	27	13	16	27	83	9	25
Rek_T							
+	5(18,5%)	0	4(25,0%)	4(14,8%)	13(15,7%)	7(77,8%)	7 (28%)
+v	1(3,7%)	0	0	0	1(1,2%)	0	1 (4%)
$\pm$	6(22,1%)	7(53,8%)	2(12,5%)	1(3,7%)	16(19,3%)	0	4 (16%)
$\pm_v$	1(3,7%)	5(38,5%)	2(12,5%)	6(22,2%)	14(16,8%)	0	3 (12%)
-	13(48,2%)	1(7,7%)	6(37,5%)	14(51,9%)	34(41,0%)	2(22,2%)	9 (36%)
NB/NA	1(3,7%)	0	2(12,5%)	2(7,4%)	5(6,0%)	0	1 (4%)
n_G	27	13	16	27	83	9	25
Rek_B							
+	0	0	1(6,2%)	2(7,4%)	3(3,6%)	Ø	1 (6,7%)
$+_v$	0	2(15,3%)	0	0	2(2,4%)		0
$\pm$	1(3,7%)	5(38,5%)	3(18,8%)	2(7,4%)	11(13,3%)		1 (6,7%)
$\pm_v$	0	1(7,7%)	1(6,2%)	5(18,5%)	7(8,4%)		0
-	24(88,9%)	5(38,5%)	9(56,3%)	16(59,3%)	54(65,1%)		10 (66,6%)
NB/NA	2(7,4%)	0	2	2	6		3
n_G	27	13	16	27	83		15
Rek_K							
+	5(18,5%)	5(38,5%)	5(31,3%)	7(25,9%)	22(26,5%)	6(66,7%)	10 (40,0%)
$+_v$	1(3,7%)	3(23,0%)	2(12,5%)	0	6(7,2%)	0	2 (8,0%)
-	11(40,8%)	5(38,5%)	5(31,3%)	14(51,8%)	35(42,2%)	2(22,2%)	13 (52,0%)
NB/NA	10	0	4	6	20	1	0
n_G	27	13	16	27	83	9	25

Posttransplantationsdaten für die Gruppen I - V

PHA-Stimulation	SCID		Di-George-Syndrom	
	PHA Rel % (vor TR)	PHA Rel % (nach TR)	PHA Rel % (vor TR)	PHA Rel % (nach TR)
negativ oder beinahe negativ:	30 (69,8%)	8 (25,8%)	3 (42,9%)	1 (20,0%)
niedrig :	13 (30,2%)	8 (25,8%)	4 (57,1%)	0
mittel :	0	3 (9,7%)	0	1 (20,0%)
normal oder beinahe normal :	0	12 (38,7%)	0	3 (60,0%)
n_T :	43	31	7	5

PWM-Stimulation	PWM Rel % (vor TR)	PWM Rel % (nach TR)
negativ oder beinahe negativ:	17 (81,0%)	3 (20,0%)
niedrig :	4 (19,0%)	2 (13,3%)
mittel :	0	1 (6,7%)
normal oder beinahe normal :	0	9 (60,0%)
n_T :	21	15

Con A-Stimulation	Con A Rel % (vor TR)	Con A Rel % (nach TR)
negativ oder beinahe negativ:	19 (86,4%)	4 (22,3%)
niedrig :	3 (13,6%)	6 (33,3%)
mittel :	0	2 (11,1%)
normal oder beinahe normal :	0	6 (33,3%)
n_T :	22	18

MLC-Test	MLC Rel % (vor TR)	MLC Rel % (nach TR)	MLC Rel % (vor TR)	MLC Rel % (nach TR)
negativ oder beinahe negativ:	8 (33,4%)	2 (10,5%)	1	0
niedrig :	12 (50,0%)	5 (26,3%)	1	0
mittel :	2 (8,3%)	3 (15,8%)	0	1
normal oder beinahe normal :	2 (8,3%)	9 (47,4%)	0	2
n_T :	24	19	2	3

E-Rosetten-Test	ERT Rel % (vor TR)	ERT Rel % (nach TR)	ERT Rel % (vor TR)	ERT Rel % (nach TR)
negativ oder beinahe negativ:	11 (40,7%)	1 (4,5%)	1	0
niedrig :	18 (55,5%)	9 (40,9%)	1	0
mittel :	1 (3,7%)	10 (45,5%)	1	1
normal oder beinahe normal :	0	2 (9,1%)	0	2
n_T :	27	22	3	3

Posttransplantationsdaten für die Gruppen I - VI

Überlebensrate

	I Ges %	II Ges %	III Ges %	IV Ges %	V Ges %	VI Ges %
gr.1/2 Jahr	10(37,0%)	7(53,8%)	5(31,25%)	12(44,4%)	6(66,6%)	14(56,0%)
gr. 1 Jahr	7(25,9%)	5(38,5%)	5(31,25%)	8(29,6%)	6(66,6%)	14(56,0%)
n_G	27	13	16	27	9	25

Todesursachen
(Gruppe I - VI)

Pneumonie	31 Patienten
Sepsis,Inf.	31 Patienten
GVH-Reaktion	4 Patienten
Lymphosarkom	4 Patienten
Herz-Kreislauf-Stillstand	2 Patienten
Progressive Vakzine	2 Patienten
Krampfanfall	2 Patienten
Kachexie	2 Patienten
Meningoencephalitis	2 Patienten
Myokarditis	1 Patient
Hämorrhagie	1 Patient

Stärke der GVH-Reaktion

	I	II	III	IV	I-IV	V	VI
GVH:							
mild	4	1	3	3	11	0	1
gemäßigt	1	0	1	2	5	0	2
schwer	3	0	1	2	6	0	1
NB	3	0	0	0	3	0	0
Gesamtzahl	11	0	5	7	24	0	4

Einteilung nach den Angaben des "Advisory comitee for bone marrow transplantation of the ACS/NIH"(44):

	Mild	Gemäßigt	Schwer
Diarrhoe	eventuell	zeitweise	kontinuierlich
Dermatitis	vorübergehender Hautausschlag, eventuell dyskeratotische Zellen, eventuell Vakuolisation der Basalzellen.	Dematitis+ Desquamation, viele dyskeratotische Zellen, Extensive Vakuolisation der Basalzellen.	lang anhaltende schwere Dermatitis+ Desquamation oder Epidermolyse, schwere Dyskeratose, Epidermisnekrose.
Leberfunktion	vorübergehend, leicht	verlängert	schwer,lang anhaltend
"Gelbwerden" (ikterische Phase)	-	vorübergehend	lang anhaltend
Größenveränderung	-	vorübergehend	lang anhaltend
Temperatur	erhöht für einige Tage	febril für eine Woche	febril,kontinuierlich oder periodisch
Gewichtsabnahme	minimal	eventuell stärker	progressiv
Lymphopenie	vorübergehend	schwer	schwer
Eosinophilie	vorübergehend	anhaltend eventuell schwer	anhaltend eventuell schwer

2.2. Tabellarische Kasuistik

Transplantation von fetalem Thymus (Gruppe I)

1. Ammann 73/??/?/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Ex	200	200	0	0	neg	ger SI:0,8	NB	ger SI:0,1	PPS -	NB	NB	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ mi	+	5890-3600	320	16	0	neg	norm	NB	norm SI:79	PPS - KLH -	NB	±	-	+

2. Griscelli 78/AS/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	1500-1800	400	3	6	PHA-	ger	1%	neg	Di - Tett- Pol -	NB	NB	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ mi	+	NB	400	3	6	PHA+ Cd + SK + SD +	NB	45%	norm	Di - Tett- Pol - Per -	-	$+_v$	-	+

3. Murphey 76/??/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Pn	NB	verm	erh	verm	Cd - Tett- SD - SK -	neg	NB	neg	Di - Tett- Ty - Infl-	NB	NB	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
NB	NB	NB	750	37	187	Cd + Tett+	norm	45,7%	norm	Di - Tett- Ty - Infl-	-	+	-	+

4. Rachelewsky 75/??/f/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Inf, Cd-Inf	1000-700	70-96	0	0	Mo - Mu - PPD- PHA-	neg	20%	neg	Pol -	-	+	-

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+	+	2000	300	100-0	0	PHA+	norm	40%	norm	Pol +	-	+	-	+

Transplantation von kultiviertem Thymusepithel (Gruppe II)

1. Borzy 79/??/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	3100	144	8	4	NB	ger SI:1	10%	ger SI:1	NB	NB	NB	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
NB	NB	3500	760	26	45	NB	ger SI:1	100-70%	mit SI:30	NB	NB	$\pm$	$\pm$	$+_v$

2. Borzy 79/??/f/SCID, Hyperimmunoglobulinämie

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	1100	3400	800	95	NB	ger SI:1	30%	ger SI:5	NB	NB	NB	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
NB	NB	418	3250	880	85	NB	ger SI:1,2	70%	ger SI:10	NB	NB	$\pm_v$	-	-

3. Borzy 79/??/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
PnCa	1300	2075	105	650	NB	ger SI:1	50%	ger SI:8,3	NB	NB	NB	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
NB	NB	1740-1080	2460	153	714-601	NB	ger SI:1,4	50%	ger SI:2	NB	NB	$\pm_v$	-	-

4. Flad 80/??/m/SCID mit B-Zellen

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	4000 norm	50-0	2-0	2-0	DNCB-Cd -	ger	14-8%	neg	Pol - Di - Tett-	-	+	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
$+_v$ mI	+	norm	200_v	$30-10^v$	20_v	DNCB+	+	10-30%	b. norm	Pol - Tett $\pm$ Di -	-	+	$\pm$	+

5. Gelfand 77/??/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	NB	0	0	0	NB	NB	1%	ger	NB	NB	NB	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
NB	+	NB	ger	ger	NB	NB	ger	35%	ger	NB	NB	$\pm$	$\pm$	$+_v$

6. Hong 76/??/f/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Pn,GrFl	500	200-35	0	0	DNCB- Cd - Mu - Tr -	ger -SI:5	8%	ger SI:4	Pol - Tett- Di $\pm$	-	+	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
-	-	1300-600	700-900$_v$	100-300$_v$	200-300$_v$	DNCB- Cd $\pm$ Tr $\pm$	b. norm	13%	b. norm	Tett+ Pol + Pa - Infl+ Di +	+	$\pm$	$+_v$	+

7. Jones 77/KH/f/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Is	700-300	2	0	0	Cd - KLH-	ger	5-20%	neg	NB	NB	+	-

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
NB	-	1500	2400-400	600-200	400-300	Cd + KLH+	↑	54-20%	ger$_v$	Di + Tett+ Pol +	NB	$\pm_v$	$\pm_v$	$+_v$

Transplantation von fetaler Leber (Gruppe III)

1. Aiuti 79/ST/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
PnCa,Dia GeSt, CdInf	900-600	780-330	12-0	0	SK - SD - Cd -	NB	3%	5%	NB	-	+	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ mi	NB	3000-2000	1340-500	240-60	0	SK + SD + Cd +	NB	58-50%	70%	NB	+ 1:32	+	+ -	+

2. Aiuti 79/FS/m/SCID mit B-Zellen

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Dia,GeSt PnCa, CdInf	3500-2000	NB	0	0	neg	neg	10%	neg	NB	NB	+	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ ms	+?	6000-5000	+	500-norm	0	NB	b. norm	80-60%	norm	NB	NB	+	+	+

3. Buckley 76/??/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
CdInf, GeSt PnCa	2400-800	20	0	0	Cd - SK - SD -	neg	1%	neg	Di Tett-	- -	+	-

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ ms	+	1500-1000	0	131-32	0	Cd +	ger	30%	norm	Di Tett-	- -	+	-	+

4. Keightley 73/??/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
GeSt	0	0	11-17	0	NB	NB	neg	neg	NB	NB	-	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ mi	+	300-1000	370 540	40-200	20	NB	norm	54%	norm	ger Typh+	NB	+	+ -	+

5. Rieger 76/MM/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
Dia,Inf Sep	1950	190-475	13-0	0	NB	ger-neg	neg	ger-neg	NB	NB	+	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ mi	NA	2200	190	13	0	Cd-	b. norm	25-30%	ger	NB	NB	+ -	-	+

Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus (Gruppe IV)

1. Betend 79/SS/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	250	700	50-10	0	NB	mitger	14%	neg	Pol -	-	+	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
-	+	4000-900	500	100-50	15	NB	norm	60%	norm 100%	Di + Tett+ Pol +	+ 1:2(A) 1:4(B)	+	+	+

2. Pahwa S. 78/KM/m/SCID

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
NB	2100-128	200-700	15	0	NB	ger	ger	neg	Tett- Ty -	-	+	+

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
-	+	NB	↑	↑	↑	NB	NB	NB	NB	NB	NB	+	+	+

3. Pahwa R. 77/MW/m/SCID mit B-Zellen

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	ADA	FD
CaInf, GeSt, Sep PnPa, Ex PnCa	2000-1000	105-70	20-5	0	Cd - PPD- Tb -	neg	ger 2,5%	neg	Tett-	+ 1:1(A) 1:2(B)	+	-

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+?	+	↑	180	10-15	0	NB	NB	NB	norm	NB	+	+	±	+

Transplantation von fetalem Thymus beim Di-George-Syndrom (Gruppe V)

1. August 68/EM/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh
Tet,Inf Cdinf, OtMe	2660-2100	600	42	52	Mo - SK - SD - DNCB- Di -	NB	NB	ger	9,3	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SSPh	R_T	R_K
-	-	3000-3450	NB	NB	NB	Mo + DNCB+ Di + SK ∓ SD +	NB	NB	norm	NB	NB	+	+

2. Biggar 75/AE/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh
Kr,GeSt, Cy	NB	norm	NB	NB	neg	ger	NB	ger	2,2	7,7

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh	R_T	R_K
-	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	norm	NB	NB	+	+

3. Cleveland 68/??/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh
Kr,Pn, Cdinf,GeSt Inf,Ka	1500	320	48	47	DNCB-NB		NB	neg	6,4	7,0

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh	R_T	R_K
-	-	5600-4000	450	62	291	DNCB+NB		NB	mit	NB	NB	+	+

4. Gatti 72/??/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh
Tet	1430-2000	490	14	0	neg	100%	NB	neg	5,0	15,6

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh	R_T	R_K
-	-	1920	600	110	55	pos DNCB-	100%	NB	norm	NB	NB	+	+

5. Thong 78/??/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh
Pn, Kr	1800	940	225	50	Cd -	NB	NB	ger	4,8	8,4

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	SCa	SPh	R_T	R_K
-	-	NB	NB	NB	NB	NB	norm	ger	norm	NB	NB	+	+

Transplantate von fetalem Thymus bei verschiedenen Immundefekten (Gruppe VI)

Nezelof-Syndrom

1. Ammann 75/MV/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk
Inf,Pn Sep,AdPa CdInf, HeSpMe	1500	1700	410	135	neg	neg	7%	verm	PPS - KLH -	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
-	-	NB	NB	NB	NB	NB	100%	100%	100%	PPS + KLH +	NB	+	+	+

2. Ammann 75/KJ/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk
OtMe, Ex	3000	45	360	0	neg	verm	12%	30%	PPS - KLH -	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
-	-	NB	550	540	0	pos	NB	40-50%	95%	PPS +	NB	$+_v$	$\pm$	+

3. Shearer 78/??/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk
Ex, PnCa	2000	500	23	21	neg	NB	NB	ger SI:1	neg - ger	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
+ mi	NB	6000	1350	175	60	pos_v	NB	50%	ger SI:2	Tett+ Pol + Di $\mp$	NB	$\pm$	-	+

Ataxia teleangiectatica

4. Ammann 75/JT/m

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk
At, Tel, Dia,PnPa	1352	656	181	0	neg Mu $\pm$	100%	11%-20%^{v}	95%-10%^{v}	PPS + KLH +	NB

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	AkAnt	IsAk	R_T	R_B	R_K
-	-	1400	656	181	0	Mu +	NB	norm	100%	NB	NB	±	-	-

T-Zell-Defekt mit CMCC

5. Ballow 77/??/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
CdInf,Ex, GeSt,Hypo-Th	norm	NB	NB	42	Cd - SK - SD - Mu -	norm	b. norm	norm

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
NB	-	norm	NB	NB	NB	Cd + SK + SD + Mu +	norm	norm	norm+	+	

6. Kirkpatrick 76/??/m

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
Inf,HerZo PnPa	900-1500	700	43	170	PPD- Cd - Mo - DNCB-	0,3%	3,5%	1%

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
-	-?	2000-1000	700	45	170	DNCB+ SK + SD + Mo - Cd -	$_v$norm $_v$mit $_v$	-90%	90%	$+_v$	$+_v$

7. Levy 71/??/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
CdInf, PnPa	400-800	1260	76	480	Cd - Mu - SK - SD - PPD-	NB	NB	norm

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
+?	-	1430	norm	NB	NB	pos	NB	NB	norm+	+	

T-Zell-Defekt mit Knorpel-Haar-Dysplasie

8. Hong 72/??/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
PrVac	900	1770	89	400	SK - SD - Tb - Cd -	NB	NB	neg

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
NB	$+_v$	850	1450	76	322	DNCB-	ger	NB	$+_v$	$+_v$	$+_v$

T-Zell-Defekte

9. Aiuti 75/VT/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
Inf,CdInf	400	erh	norm	norm	Cd - PPD- SK - SD - Th - DNCB-	NB	ger	neg

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
-	NB	1500	norm	norm	norm	pos	NB	norm	norm	+	+

10. Aiuti 75/MC/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
HerSi, Dia,PnPa	505	1080	174	180	Cd - PPD- SK - SD - Th - DNCB-	1%	20%	3%

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
-	NB	2700	1080	235	165	Cd + PPD+ SK + SD + Th + DNCB+	65%	73 %	100-90%	+	+

11. Foroozanfar 75/??/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
Inf	3050-2460	840	75	18	Cd-	neg	1%	9%

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
-	-	norm	norm	norm	norm	NB	100%	100%	100%	+	+

12. Jose 74/??/m/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
Dia,Gest Inf,Fie	1075	1250	150	330	Cd - SK - SD - Mo - DNCB-	2%	neg	13%

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
-	NB	2560-1075	NB	NB	NB	Cd + SK + SD + DNCB+	94% v	90-70%	94-50%	+	+

13. Stoop 76/??/f/

I. Prätransplantationsdaten

Symptome	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA
GeSt	2000-400	1966	129	52	Cd - PPD- SK - SD -	neg	NB	neg

II. Posttransplantationsdaten

GVH	Ch	Lymph	IgG	IgM	IgA	HT	MLC	ERT	PHA	R_T	R_K
NB	-	NB	NB	NB	NB	Cd $\pm$	NB	ger	10%	$\pm$	-

DISKUSSION

3.1. Prätransplantationsdaten

Weit mehr als 400 Fälle mit Schwerem kombiniertem Immundefektsyndrom sind bisher in der Weltliteratur berichtet. In den letzten Jahren werden nur besondere Fälle oder Patienten, bei denen Transplantationen von immunkompetenten Zellen vorgenommen wurden, als Einzelfallberichte publiziert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Prätransplantationsdaten von 89 Patienten mit SCID und zehn Patienten mit Di-George-Syndrom zusammengestellt. Anhand der Prätransplantationsdaten soll das Krankheitsbild des "Schweren kombinierten Immundefekts" und des Di-George-Syndroms dargestellt werden.

3.1.1. Prätransplantationsdaten der SCID-Patienten

Familiäre Disposition und Geschlecht

Bei 78 Rel. % der ausgewerteten SCID-Patienten wurde von einer familiären Disposition berichtet, d.h., daß in diesen Fällen direkte oder indirekte Hinweise auf eine Heredität bestanden. Die Eltern der erkrankten Patienten waren meist immunologisch gesund, da der Erbgang entweder autosomal-rezessiv oder aber X-chromosal abläuft. Häufig wurde eine Konsanguinität der Eltern nachgewiesen.

Knapp 76 Rel. % der SCID-Patienten waren männlichen Geschlechts. Dies stimmt mit den Berichten anderer Autoren überein, die eine etwa dreimal häufigere Erkrankung des männlichen Geschlechts gefunden hatten. (133)

Symptombeginn

Beim SCID war der Beginn der ersten Symptome bei allen Kindern in den ersten zehn Monaten, wobei 54,8 Rel. % schon in den ersten zwei Monaten die ersten Krankheitssymptome zeigten. Diese Ergebnisse stimmen ungefähr mit den Beobachtungen von Kenny et al. an 80 SCID-Patienten, die mit Knochenmark transplantiert wurden, überein. (167)

Symptome

Das Hauptsymptom beim SCID ist die hohe Anfälligkeit der Patienten gegenüber bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen.

Bei unserer Auswertung war die Pneumonie der am häufigsten diagnostizierte Befund. (62,2 Rel %) In vielen Fällen wurde der Erreger als Pneumocystis carinii identifiziert. Weitere häufige Symptome waren Gedeihstörungen (45,7 Rel %), Candidainfektionen (41,3 Rel %), Diarrhoen (32,6 Rel %) und Exantheme (26,2 Rel %). Diese Symptome sind Ausdruck der extrem hohen Infektanfälligkeit dieser Patienten. Bei der klinischen Untersuchung waren meist keine Lymphknoten oder Tonsillen erkennbar.

Laborbefunde der humoralen und der zellulären Immunfunktion

Absolute Lymphozytenzahl

Die absolute Lymphozytenzahl ist insofern aufschlußreich, da eine ausreichende humorale und zelluläre Funktion bei stark verminderten Werten nicht mehr möglich ist. Als ungefähre Richtlinie gilt, daß bei Werten von weniger als 1000 Lymphozyten pro µl eine Funktion nicht sicher gewährleistet ist. (133)

Normalwerte nach Diehm und Lentner (67):

im Alter von 1-4 Wochen	: 5000 Lymphozyten pro µl (2000 - 17000 Lymph. pro µl)
im Alter von 2 Monaten - 2 Jahre	: 6300 Lymphozyten pro µl (3000 - 16000 Lymph. pro µl)

Die Lymphozytenzahl war bei 48,8 Rel % der Patienten mit SCID unter der Grenze von 1000 Lymphozyten pro µl.

Es gibt heute eine große Anzahl von in vitro Testen, um die einzelnen Immunfunktionen zu untersuchen. Man kann diese Teste grob in zwei Kategorien unterteilen: Die einen dienen zur Untersuchung der humoralen, die anderen der Prüfung der zellulären Immunfunktion.

B-Zell-Funktion

Serumimmunglobuline

Die Serumimmunglobulinwerte bei Patienten mit SCID waren erheblich vermindert. Beim Serum-IgG hatten 66,7 Rel % der Patienten geringere Werte als 200 mg %, beim Serum-IgA 82 Rel % geringere Werte als 20 mg % und beim Serum IgM 77 Rel % der Patienten geringere Werte als 20 mg %.
Diese Angaben der Autoren sind oftmals nicht so aussagekräftig, da die Werte durch diatransplazentare Übertragung des mütterlichen Ig G (im ersten und zweiten Trimenon) oder durch die Gabe immunglobulinhaltiger Medikamente beeinflußt wurde; weiterhin müssen die Werte im Zusammenhang mit dem Alter der Patienten gesehen werden. In manchen Fällen lag eine Erhöhung einzelner Immunglobulinfraktionen vor. (erhöhtes Ig M, oder Ig E)

Spezifische Antikörper, Isoantikörper

Als weitere Methode zur Beurteilung der B-Zell-Funktion steht die Messung der Antikörpertiter zur Verfügung.
Als zirkulierende Antikörper werden häufig die Isoantikörper (Isoagglutinintiter: Anti-A, Anti-B) und der Antistreptolysintiter bestimmt. Die aktive Antikörperbildung gegen spezifische Antigene wird, wenn nötig, nach Impfung von Antigenen wie Tetanus- oder Diphterietoxoid gemessen. Isoantikörper (Anti-A, Anti-B) waren beim SCID meist nicht vorhanden; ebenso waren meist keine Plasmazellen nachweisbar. In wenigen Fällen waren jedoch geringe Antikörpertiter bzw. eine reduzierte Zahl von Plasmazellen vorhanden. Die Aussagekraft dieser Angaben wird jedoch dadurch relativiert, daß sowohl Isoantikörper im ersten Lebensjahr, als auch Plasmazellen im Säuglings- und Kleinkindesalter im Knochenmark fehlen können.
Die spezifische Antikörperbildung nach Immunisierung war bei allen Patienten negativ.

Der Nachweis von B-Zellen mittels HBL-Antigenen, Oberflächenimmunglobulinen, EA-Rosetten-Test, EAC-Rosetten-Test

wurde von sehr wenigen Berichterstattern publiziert, so daß eine Auswertung kein repräsentatives Ergebnis erbracht hätte.

T-Zell-Funktion

Hautteste dienen zur Testung der gesamten Immunreaktion und ihrer Expression auf der Haut. Die Sofortreaktion ist an das Vorhandensein von zirkulierenden Antikörpern gebunden, während die Hautreaktion vom verzögerten Typ (2-4 Tage) an die Anwesenheit von sensibilisierten T-Lymphozyten gebunden ist. Die Hautreaktion vom verzögerten Typ ist ein vielbenutzter Test für die zelluläre Immunfunktion. Sämtliche durchgeführten Tests mit den verschiedensten Antigenen (Candida, SKSD, Mumps, Tuberkulin, PPD, PHA), sowie Kontaktreaktionen auf DNCB oder DNFB waren negativ.

Gemischte Lymphozytenkultur (MLC, one way stimulation test; (22))

Werden Lymphozyten zweier unverwandter Individuen in vitro zusammen kultiviert, kann man nach wenigen Tagen Lymphoblasten in der Kultur finden. Die Umwandlung von kleinen Lymphozyten zu Lymphoblasten nennt man Blasten-Transformation. Neben der Transformation findet ebenfalls eine Proliferation statt. Diese wird durch ^{3}H-Thymidin nachgewiesen, das in die DNA (Desoxiribonucleinsäure) eingebaut wird. Mit Hilfe des eingebauten ^{3}H-Thymidins kann die Aktivität der Lymphozyten quantitativ erfaßt werden. Behandelt man die Lymphozyten eines Individuums mit Mitomycin C oder bestrahlt sie mit 2500 R, wird die Proliferation dieser Zellen zerstört, ihre Antigenwirkung, welche die anderen Lymphozyten zur Proliferation anregt, bleibt aber erhalten.

In diesem MLC-Test (one way) zeigten 83,4 Rel % der SCID-Patienten keine oder nur geringe Proliferation.

Stimulation der Lymphozyten mit Phytohämagglutinin (PHA), Pokeweed-Mitogen (PWM) und Concanavallin A (ConA)

Verschiedene Mitogene, wie PHA, PWM und Con A aktivieren Lymphozyten und verursachen eine Blasten-Transformation und eine Proliferation. PHA und Con A aktivieren selektiv T-Lymphozyten (56), während PWM primär B-Lymphozyten aber auch T-Lymphozyten zu aktivieren scheint.
Diejenigen Lymphozyten, die auf Mitogenstimulation hin aktiviert werden, scheinen einer anderen Subpopulation zuzugehören, als die, die in der gemischten Lymphozytenkultur aktiviert werden. (87, 115, 235) Mit Hilfe des Einbaus von ^{3}H- Thymidin kann auch hier, ähnlich wie beim MLC-Test, die Aktivität der Lymphozyten gemessen werden. (65)

Beim SCID war die PHA-Stimulation in 69,8 Rel %, die PWM-Stimulation in 81 Rel % und die Con A-Stimulation in 86,4 Rel % der Patienten negativ oder beinahe negativ; in den restlichen Fällen war sie niedrig.

E-Rosetten-Bildung mit Schafserythrozyten (156)

Für die Identifikation der T-Lymphozyten ist, neben der Darstellung der HTL-Antigene mittels anti-HTLA, die spontane Rosettenbildung mit Schafserythrozyten der meist benutzte Oberflächenmarkertest. Die E-Rosetten bildenden Zellen sind fast ausschließlich T-Lymphozyten. Die Anzahl der E-Rosetten bildenden Lymphozyten wird als absolute Zahl pro ml oder als Prozentwert der Gesamtlymphozytenzahl angegeben. (148) Die E-Rosetten-Bildung mit Schafserythrozyten war in 96,2 Rel % negativ oder gering.

Adenosindesaminase Aktivität (ADA-Aktivität)

Die Aktivität des Enzyms Adenosindesaminase ist bei einer Untergruppe des autosomal-rezessiv vererbten Schweren kombinierten Immunmangelsyndroms stark gestört oder nicht vorhanden.

Bei dem von uns untersuchten Krankengut war ein Viertel der Patienten ADA-.

3.1.2. Prätransplantationsdaten der Di-George-Syndrom Patienten

Die Prätransplantationsdaten sollen das Krankheitsbild kurz charakterisieren.

Heredität, Geschlecht

Eine Erblichkeit des Syndroms wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Von den ausgewerteten Patienten waren sechs männlichen und zwei weiblichen Geschlechts.

Symptombeginn

Der Symptombeginn lag bei den untersuchten Patienten in 86,7 Rel % unter zwei Monaten; dies verdeutlicht die Schwere des immunologischen Defekts. Dieser besteht teilweise in einer völligen Agenesie, häufiger jedoch in einer Hypoplasie des Thymus bei gleichzeitiger Agenesie der Glandulae parathyroideae. Bei Hypoplasie des Thymus wird häufig auch von einem partiellen Di-George-Syndrom gesprochen. (183)

Symptome

Das Fehlen der Glandulae parathyroideae führt zu einer Hypocalcämie mit durchschnittlichen Serum-Calcium-Werten um 5,2 mg %, bei einem Serum-Phosphat-Spiegel, der durchschnittlich bei 9,2 mg % lag. Dieser Calciummangel führt zu tetanischen Krämpfen, einem wesentlichen Symptom des Di-George-Syndroms.

Der Defekt der zellulären Immunfunktion ist mit weiteren Anomalien assoziiert:
Im Gesichtsbereich fanden sich Ohranomalien (tiefsitzende und dysplastische Ohren; vier Fälle), Hypertelorismus (zwei Fälle), kurzes Philtrum (vier Fälle) und gespaltene Uvula (zwei Fälle). In einigen Fällen waren Aortenmißbildungen (fünf Fälle), Herzvitien (drei Fälle), sowie Nabelhernien (zwei Fälle) und ein Katarakt vorhanden. Wie die Zahlen in Klammern verdeutlichen, sind diese Anomalien beim Di-George-

Syndrom nicht obligat, sondern können in verschiedener Kombination auftreten.

Weitere, in der Literatur beschriebene, äußere Mißbildungen des Di-George-Syndroms sind Mandibulahypoplasie und karpfenmaulartige Mundform, Mißbildungen im Kopf-Hals-Bereich, Kolobom, Choanalatresie, Gaumenspalte und Oesophagusatresie sowie abdominal Gallenblasenatresie und Hydronephrose.

Laborbefunde

Absolute Lymphozytenzahl

Beim Di-George-Syndrom ist die Gesamtzahl der Lymphozyten leicht oder mäßig verringert; in seltenen Fällen findet man normale Lymphozytenwerte, die dann auf eine erhöhte Anzahl von B-Lymphozyten zurückzuführen sind.

Bei den untersuchten Patienten lag sie in drei Fällen unter 2000 Lymphozyten pro µl, in zwei Fällen war sie vermindert. Die B-Lymphozyten machten den größeren Teil der Lymphozyten aus, während die T-Lymphozyten deutlich verringert waren. (geringe Zahl E-Rosetten bildender Lymphozyten)

Gemischte Lymphozytenkultur (MLC)

Die Reaktivität der Lymphozyten in der MLC-Reaktion war gering oder negativ. (s. Tabelle)

Stimulation der Lymphozyten mit Mitogenen

Die Proliferation der Lymphozyten auf PHA und andere Mitogene war immer gering. In allen sieben Fällen, bei denen eine Information über die PHA-Stimulation vorlag, war sie negativ (drei Fälle) oder niedrig (vier Fälle).

Hautreaktion vom verzögerten Typ

Die Hautreaktionen vom verzögerten Typ waren in allen getesteten Fällen negativ.

Lymphknotenbefund

Die Zahl der T-Lymphozyten in der parakortikalen (tiefen

kortikalen) Zone der Lymphknoten ist meist deutlich verringert. Bei fünf Fällen wurde eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen und dabei eine Hypozellularität festgestellt.

B-Zell-Funktion

Die Werte der Serumimmunglobulinspiegel lagen fast immer im normalen Rahmen. (s. Tabelle Prätransplantationsdaten) Die humorale Immunfunktion ist beim Di-George-Syndrom meist nicht gestört, lediglich die Antikörperbildung kann infolge eines Defekts in der T-B-Zell-Kooperation gestört sein.(88)

3.2. Transplantationsdaten

Unter der Transplantation immunkompetenter Organe versteht man neben der Übertragung immunologisch prägender Organe wie z.B. des Thymus, - die im Empfänger die Prägung und Ausreifung von dessen Immunsystem hervorrufen -, vor allem die Transfusion von Zellsuspensionen von Knochenmark und fetaler Leber mit ihren hämatopoetischen und immunologischen Stammzellen, die diejenigen des Empfängers ersetzen. (139)

Diese Arbeit untersucht die Transplantation von fetalem Thymus beim Schweren kombinierten Immundefekt, beim Di-George-Syndrom und bei verschiedenen Immundefekten, sowie die Transplantation von kultiviertem Thymusepithel, fetaler Leber und der Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus beim Schweren kombinierten Immundefekt.

Allgemeine Transplantationsdaten

Insgesamt wurden 117 Patienten ausgewertet, bei denen 245 Transplantationen von immunkompetenten Zellen (keine Knochenmarkstransplantation) vorgenommen wurden; dabei wurden 264 Transplantate verwendet.

122 dieser Transplantate waren Thymustransplantate (fetaler Thymus und kultiviertes Thymusepithel); 76 waren Transplantate von fetaler Leber.

Die genaue Verteilung der Patienten, Transplantationen und

Transplantate auf die Gruppen I-VI ist aus der Tabelle "Transplantationsdaten" zu ersehen.

Alter bei der ersten Transplantation

44,4 Ges % der Patienten mit Schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) und 55,6 Ges % mit Di-George-Syndrom waren bei der ersten Transplantation sechs Monate alt oder jünger, jedoch nur 20 Ges % der Gruppe VI (variable Immundefekte). Die Tatsache, daß die Patienten der Gruppe VI bei der ersten Transplantation älter waren, kam auch im Durchschnittsalter zum Ausdruck: Es lag bei ungefähr fünf Jahren, während das der SCID-Patienten bei 8,9 Monaten und das der Di-George-Syndrom-Patienten bei 6,3 Monaten lag. Das höhere Alter bei der Gruppe VI und der spätere Symptombeginn deuteten an, daß die unter "Verschiedene Immundefekte" aufgeführten Patienten einen weniger schweren immunologischen Defekt als die SCID- und Di-George-Syndrom-Patienten aufwiesen.

Transplantationsweg der Transplantate

Je nach Art des Transplantats erwiesen sich verschiedene Transplantationswege als besonders günstig und wurden daher häufiger benutzt als andere. Bei den Transplantationen mit fetalem Thymus und kultiviertem Thymusepithel war die intramuskuläre Gabe des Transplantats mit 48,3 Rel % bzw. 55,6 Rel % vor der intraperitonealen Gabe mit 36,7 Rel % bzw. 22,2 Rel % am beliebtesten.

Bei der Transplantation von fetaler Leber war die intravenöse und die intraperitoneale Gabe des Transplantats mit je 49,1 Rel % gleich beliebt. Beide Implantationswege scheinen gleich günstig zu sein.

Fetales Alter der Spender

Das mittlere Alter der fetalen Spender bewegte sich bei den fetalen Thymustransplantationen (Gruppe I, IV b, V, VI) zwischen 13,5 und 15 Wochen; bei den fetalen Lebertransplantationen (Gruppe III, IV a) zwischen 12,6 und 13 Wochen. Bei der Transplantation von kultiviertem Thymusepithel war ein

fetaler Spender nicht unbedingt notwendig, da durch die Kultivierungsdauer von ungefähr 2,5 Wochen die Gefahr einer GVH-Reaktion so gut wie ausgeschaltet ist. Daher wurden häufig postnatale Thymi verwendet.

Weitere Transplantationsdaten werden in der Diskussion der einzelnen Gruppen aufgeführt und besprochen.

3.3. Posttransplantationsdaten

GVH-Reaktion, Chimärismus

Beim Schweren kombinierten Immundefekt trat in 28,9 Ges % eine GVH-Reaktion auf, die in 45,8 Ges % milderer Natur, in 20,8 Ges % gemäßigt und in 25 Ges % der Fälle schwer war. (s. Tabelle Posttransplantationsdaten) (44)
Die Aufteilung der GVH-Reaktionen auf die verschiedenen Gruppen erfolgt in deren Diskussion.

Bei der fetalen Thymustransplantation beim Di-George-Syndrom trat in keinem Fall eine GVH-Reaktion auf.

Bei der Gruppe "Verschiedene Immundefekte"lag das Auftreten von GVH-Reaktionen bei 16 Ges %.

Ein "Take" des Transplantates und damit ein Chimärismus trat bei SCID-Patienten in 24,1 Ges % der Fälle auf, bei Di-George-Syndrom Patienten trat keine Chimäre, und bei den variablen Immundefekten wurde eine Chimäre nachgewiesen. In den beiden letzten Gruppen scheint ein Chimärismus des Transplantates für den Erfolg nicht von nöten zu sein, da das Transplantat mittels induktiver Substanzen bzw. Bereitstellung humoraler Faktoren die immunologische Potenz der Empfänger steigern kann.
Beim Schweren kombinierten Immunmangelsyndrom scheint eine lang anhaltende immunologische Rekonstitution jedoch von einem Chimärismus abhängig zu sein.

Immunologische Rekonstitution

Beim SCID trat in 15,7 Ges % eine länger anhaltende, voll-

ständige Rekonstitution der zellulären Immunität auf. In weiteren 36,1 Ges % trat eine partielle oder eine partielle, vorübergehende Rekonstruktion der T-Zell-Funktion ein. Eine Rekonstruktion der B-Zell-Funktion trat nur in 6 Ges % ein, wobei sie in 2,4 Ges % nicht lange anhielt.

Vergleicht man diese Werte mit denen der inkompatiblen Knochenmarkstransplantation beim SCID, so liegt die Erfolgsquote, hinsichtlich der immunologischen Rekonstitution - insbesondere die B-Zell-Rekonstitution -, niedriger.
Faßt man allerdings die Überlebensrate ins Auge, so erkennt man, daß die Transplantation fetaler Gewebe entscheidende Vorteile bietet: Bei der inkompatiblen Knochenmarkstransplantation trat in über 50 Ges % der Fälle eine GVH-Reaktion auf. Die Überlebensrate dieser Patienten lag nahezu bei null. (167) Wie oben erwähnt, trat bei der Transplantation fetaler Gewebe nur in knapp 30 Ges % eine GVH-Reaktion ein, die lediglich bei einem kleinen Anteil der Patienten schwerer Natur war (25 Ges %). Die Ein-Jahres-Überlebensrate aller Patienten betrug bei unseren Erhebungen 30 Ges %.

Beim Di-George-Syndrom trat nach fetaler Thymustransplantation in sieben von neun Fällen eine zufriedenstellende immunologische Rekonstitution ein.
Für dieses Krankheitsbild scheint die fetale Thymustransplantation das Mittel der Wahl zu sein.

In der Gruppe VI "Verschiedene Immundefekte" trat in 32 Ges % eine vollständige immunologische Rekonstitution ein, die in einem Falle nur kurz anhielt. In sieben Fällen (28 Ges %) trat eine partielle oder eine partielle, vorübergehende Rekonstruktion ein. Den Wert der Transplantation immunologisch kompetenter Zellen ist durch die Heterogenität der Gruppe nur schwer zu bestimmen. Die größten Erfolge der fetalen Thymustransplantation liegen doch auch hier bei reinen oder zumindest vorwiegenden T-Zell-Defekten.
Eine Rekonstitution der B-Zell-Funktion mittels fetaler Thymustransplantation scheint sehr problematisch zu sein. Wahrscheinlich können, wenn kein "Take" des Transplantates erfolgte, nur über eine bessere T-B-Zell-Kooperation immu-

nologische Verbesserungen erzielt werden.

3.4. Transplantation von fetalem Thymus(beim SCID, Gruppe I)

3.4.1. Historisches

Blickt man auf die ersten Thymustransplantationen zurück (Hitzig et al. 1960, Rosen et al. 1962, Allibone et al. 1964), so erkennt man, daß sie zeitlich vor den ersten Versuchen der Knochenmarkstransplantation (Gatti et al. 1968) und fetalen Leberzelltransplantation liegen (Hong et al. 1968, Gatti et al. 1969).
Diese Versuche basierten auf der Tatsache, daß bei der Autopsie der Patienten mit Schwerem kombiniertem Immundefekt der Thymus - wenn überhaupt - nur als Rudiment vorgefunden wurde. Daher wurde ein Thymusdefekt bzw. eine Thymusaplasie für die Hauptursache des Immundefektes dieser Patienten gehalten und durch Implantation von fetalem oder adultem Thymus versucht, die Immunfunktion wiederherzustellen. Dies geschah in Analogie zum Tierversuch, der eine Rekonstitution normaler Immunfunktion bei neonatal thymektomierten Versuchstieren nach Implantation von Thymusgewebe erbracht hatte. (198, 199)

Doch die Ergebnisse beim SCID waren nicht überzeugend. Als dann 1968 Di-George das Krankheitsbild der Thymushypoplasie mit weitgehend normaler Funktion der humoralen Immunität beschrieb, erkannte man bald, daß dies das Analogon zu den thymektomierten Versuchstieren war. Man vermutete, daß der Schwere kombinierte Immundefekt auf einem Stammzelldefekt beruhte. (68, 133)

Da die fetale Thymustransplantation recht einfach durchzuführen war (keine Histokompatibilitätstestung nötig) und auch in Hinsicht auf eine zu erwartende GVH-Reaktion weniger Gefahr barg als eine Stammzelltransplantation - einige Fälle mit immunologischer Besserung waren bekannt (12, 222) -, hielten viele Forscherteams an der fetalen Thymustrans-

plantation beim Schweren kombinierten Immundefekt fest. Das Fehlen histokompatibler Spender für eine Knochenmarkstransplantation trug ebenfalls zur Beibehaltung dieser Methode bei.

3.4.2. Fallbeschreibungen

Die erste Transplantation von fetalem Thymusgewebe beim Schweren kombinierten Immundefekt wurde von Hitzig et al. 1960 durchgeführt.(36, 89)
Von dieser Transplantation ist lediglich bekannt, daß sie ohne jeglichen immunologischen oder klinischen Erfolg blieb. In der Folgezeit berichteten Rosen et al. 1962, Gitlin et al. 1963, Bethenod et al. 1966, Marie et al. 1968 und Cole et al. 1969 über Transplantationen von Thymusgewebe postnataler oder sogar adulter Spender. (41, 61, 101, 229) Jacobs et al. transplantierten zusätzlich zum adulten Thymus noch fetale Leberzellen. (154)
Die erste Thymustransplantation mit postnatalem Gewebe führten Rosen, Gitlin und Janeway 1962 bei einem 15 Monate alten Mädchen durch. (229) Der Thymus wurde einem lebenden Kind bei einer Herzoperation entnommen. 40 Tage nach der Transplantation trat der Tod ohne vorherige klinische oder immunologische Besserung ein.

1965 führten Marie und Mitarbeiter eine weitere Transplantation bei einem Patienten mit SCID durch. (191) Trotz günstiger Voraussetzungen war auch diese Transplantation eines Thymus von einem sechs Monate alten Mädchen erfolglos. Warme, rote Ödeme auf Gesicht und Extremitäten sowie eine starke Eosinophilie im Serum könnten Zeichen einer milden GVH-Reaktion gewesen sein, die man auf das Alter des Thymus zurückführen könnte.
Auch der von Bethenod et al. 1964 durchgeführte und 1966 publizierte Versuch der Transplantation eines Thymus eines zwei Tage alten Kindes war ohne Erfolg. (41) Das Kind wur-

de in schlechtem Allgemeinzustand der Transplantation unterzogen und verstarb 32 Tage nach der Transplantation; ein Teil des Transplantates wurde abgestoßen.
1969 berichteten Cole et al. von einer Thymustransplantation bei einem acht Monate alten Mädchen mit "Swiss type agammaglobulinemia". (61) Bis auf einen Anstieg der Lymphozytenzahl am letzten Lebenstag konnte auch hier weder eine immunologische, noch eine klinische Besserung beobachtet werden. Dies war der letzte Bericht über eine Thymustransplantation nicht fetaler Spender.
In keinem der berichteten Fälle konnte eine immunologische oder klinische Besserung beobachtet werden. Ein Chimärismus, und damit das Auffinden von Spenderlymphozyten oder Spendererythrozyten im Empfängerorganismus, wurde bei dieser Art von Transplantation nicht berichtet. Inwieweit eine GVH-Reaktion am frühen Tod nach der Transplantation (0,5-2 Monate) beteiligt war, ist nicht zu klären. Aufgrund der negativen Bilanz dieses Therapieversuchs sah man von der Transplantation nicht fetaler Thymi ab.
Diese oben genannten Fälle sind in der Tabelle "Thymustransplantate beim Schweren kombinierten Immundefekt" aufgeführt, werden aber bei den Transplantations- und Posttransplantationsdaten nicht berücksichtigt. (*)

Weiter sind Fälle bekannt, bei denen neben Thymusgewebe auch Knochenmark transplantiert wurde. Solche Fälle wurden von Hitzig et al. 1965, Rosen et al. 1966, Dooren et al. 1968, De Koning et al. 1969, Dooren, Speck et al. 1971, Levy et al. 1971, Buckley et al. 1971, Seligmann et al. 1974 und Meuwissen 1970, der zusätzlich noch fetale Leberzellen transplantierte, publiziert. (49, 50, 69, 132, 173, 179, 194, 230, 234, 239)
Bei den Fällen von Dooren et al. 1968 und Seligmann et al. 1974 war der Abstand zwischen fetaler Thymustransplantation und Knochenmarkstransplantation genügend groß, um die Effektivität des Transplantats zu beurteilen. (69, 234)

Die Transplantationen brachten jedoch keinen Erfolg. Bei dem von Dooren et al. beschriebenen Patienten wurden in zwei Transplantationen vier fetale Thymi intramuskulär

bzw. subcutan implantiert. Nachdem kein Erfolg sichtbar wurde, nahm man eine Knochenmarkstransplantation vor; doch auch diese konnte den Tod des Patienten infolge einer bakteriellen Pneumonie nicht verhindern. (69)
Bei dem Fall von Seligmann et al. handelte es sich um einen SCID mit B-Lymphozyten und normaler Reaktion in der gemischten Lymphozytenkultur. Nach dem Fehlschlag der Thymustransplantation erreichte eine Knochenmarkstransplantation eines HLA- und MLC-identischen Bruders eine partielle immunologische Rekonstitution. (234)

In den übrigen Fällen, bei denen der Wert der Thymustransplantation nicht ausgewertet werden konnte, wurde in zwei Fällen (48, 173) eine volle immunologische Rekonstitution und in einem Fall eine B-Zell-Rekonstitution erreicht. (179)
Der von Speck, Dooren et al. 1971 beschriebene Fall blieb trotz einer Transplantation von HLA kompatiblem, aber MLC inkompatiblen Knochenmark ohne Rekonstitution; der Patient hatte ebenfalls zwei fetale Thymi erhalten. (239)
Das von Hitzig et al. 1965 beschriebene Kind wurde im Alter von vier Monaten mit einem 20 Wochen alten Thymus behandelt und erhielt neun und 17 Tage später Knochenmarkszellen desselben Feten. Auch eine zweite Thymustransplantation zwei Wochen vor dem Tod konnte die immunologische Funktion nicht wiederherstellen. (132)
Der von Rosen et al. 1966 berichtete Patient erhielt zwei Thymi, der eine war aus der 16. Gestationswoche, der andere von einem zwei Monate alten Kind. Aber anstelle einer Rekonstitution verschlechterte sich der Zustand, so daß eine mütterliche Knochenmarksinfusion durchgeführt wurde. Die Autoren berichteten von einer Verbesserung der immunologischen Werte, der jedoch die klinische Verschlechterung und zwölf Tage nach der Transplantation der Tod gegenüberstanden (230).

Diese zuletzt aufgeführten Fälle (**) werden zwar in der Tabelle "Fetale Thymustransplantation beim Schweren kombinierten Immundefekt" aufgeführt, aber nicht in die Auswertung aufgenommen.

Auch weitere Versuche der fetalen Thymustransplantation allein waren nicht von Erfolg gekrönt. (45, 127, 128, 138, 161, 226, 232, 250) Über einige dieser Fälle finden sich nur kurze Hinweise in der Literatur im Zusammenhang mit anderen Fallbeschreibungen oder zusammenfassenden Informationsberichten. (45, 138, 161, 226, 250)
Der 1966 von Harboe et al. berichtete Fall wurde als Hypogammaglobulinämie mit schwerer Lymphozytopenie vorgestellt. (128) Ein 16 Wochen alter fetaler Thymus wurde intramuskulär appliziert. Einen Monat nach der Transplantation erschien ein morbilliformes Exanthem sowie eine ausgeprägte Eosinophilie als mögliches Zeichen einer GVH-Reaktion. In der Folge des Thymustransplantates erschien monoklonales Immunglobulin G und M im Serum, das vermutlich von Lymphozyten des Transplantats stammte. Ebenfalls wurden geringe Zahlen von Plasmazellen entdeckt. Von einer immunologischen Rekonstruktion des B-Zell-Systems kann jedoch nicht gesprochen werden. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich, und der Tod trat zwei Monate nach der Transplantation infolge einer Pneumonie ein.
Haneberg et al. berichteten 1976 von einem zehn Monate alten Jungen, der vier intramuskulär applizierte fetale Thymustransplantate erhielt. (127) Sein Zustand war jedoch schon zu Beginn der Therapie ernst. Keines der vier Transplantate bewirkte eine Besserung, so daß der Patient einen Monat "post transplantationem" verstarb.

1976 publizierten Seeger et al. einen Fehlschlag bei einem Patienten mit SCID mit B-Lymphozyten. (232) In den drei folgenden Wochen nach der Transplantation bis zum Tod konnten keinerlei Anzeichen einer Besserung festgestellt werden.

Flad et al. berichteten 1971 von zwei fetalen Thymustransplantationen bei einem 31 Wochen alten männlichen Patienten. (74) Die erste Transplantation erfolgte mit fünf frischen, zerkleinerten fetalen Thymi, die in den Musculus quadriceps femoris appliziert wurden. Zwei Wochen nach der Transplantation konnte ein etwa fünffacher Anstieg der Lymphozytenreaktion auf PHA beobachtet werden; die Lymphozytenzahl

stieg auf 7000 Lymphozyten pro µl; einige Plasmazellen konnten im peripheren Blut aufgefunden werden. Da kein Anstieg der Immunglobulinspiegel zu sehen war, und auch Hautteste mit DNCB negativ blieben, wurde ein zweiter, 18 Wochen alter fetaler Thymus transplantiert. Bis auf einen vorübergehenden Anstieg bei der Lymphozytenstimulation auf PHA konnte jedoch keine Besserung erkannt werden. Die Lymphozyten des Patienten wurden auf einen Lymphozytenchimärismus untersucht, es konnten aber keine Antigenmarker des Spenders entdeckt werden. Dieser Fall wird in der Literatur zum SCID gerechnet, und die Transplantation als teilweiser Erfolg bezeichnet. Von Seiten der Berichterstatter (74) wird dies allerdings in Zweifel gezogen. Da sich die immunologischen Werte des Bruders des Patienten, der die gleiche Symptomatik zeigte, spontan besserten, vermutete man, daß es sich in beiden Fällen um einen weniger schweren kombinierten Immundefekt (CID) handelte, und die immunologische Besserung nicht zwangsläufig auf die Thymustransplantationen zurückzuführen war.

1973 publizierten Ammann et al. eine erfolgreiche Rekonstitution der T-Zell-Funktion bei einem vier Wochen alten Kind mit X-chromosomalem Erbgang des Schweren kombinierten Immundefekts. (12) Dieser Erfolg konnte durch intraperitoneale Transplantation eines 14 Wochen alten fetalen Thymus und Transferfaktorgabe erzielt werden. Das Kind zeigte eine milde GVH-Reaktion, bei gleichzeitigem Lymphozytenchimärismus im peripheren Blut. Neun Monate nach der Transplantation waren die Lymphozytenreaktionen auf PHA- und PWM-Stimulation sowie die Gesamtlymphozytenzahl normal. Die Hautreaktionen vom verzögerten Typ blieben jedoch negativ. Ebenso konnten keine Anzeichen der Rekonstruktion der B-Zell-Funktion gesehen werden. Die Tatsache, daß ein Lymphozytenchimärismus vorhanden war, und die fast vollständige Wiederherstellung der zellulären Immunfunktion, - die erst neun Monate nach der Transplantation eintrat -, deuteten darauf hin, daß der Erfolg auf eine Repopulation mit Spenderlymphozyten zurückzuführen war. Ammanns Patient war somit der erste SCID-Patient, der infolge alleiniger feta-

ler Thymustransplantation eine lang anhaltende T-Zell-Rekonstitution und eine Besserung seines Gesundheitszustandes erlangte; er starb erst vier Jahre nach der Transplantation an Sepsis. (209)
Einen weiteren erfolgreich transplantierten Fall Ammanns und Mitarbeiter berichteten O'Reilly et al. (209)
Bei einem Patienten mit klassischem SCID wurde eine Wiederherstellung der T-Zell-Funktion und eine Verbesserung des klinischen Zustandes mit einem 12,5 Wochen alten, intraperitoneal verabreichten Transplantat erreicht. Auch bei diesem Patienten wurde, wie bei dem vorigen, ein "Take" des Transplantates erreicht; allerdings zeigte sich eine milde GVH-Reaktion. Der letzte Bericht zeigte den Patienten drei Jahre nach der Transplantation in einem guten Gesundheitszustand.
1974 berichteten Wara et al. einen Fall, bei dem ein 16 Wochen alter fetaler Thymus bei einem männlichen SCID-Patienten intraperitoneal implantiert wurde. (262, 263) Der Erfolg bestand in einer partiellen Rekonstitution der T-Zell-Funktion. Es trat ein Anstieg der Lymphozytenreaktion auf PHA-Stimulation ein sowie eine vermehrte Aktivität in der gemischten Lymphozytenkultur. Das Transplantat hatte keine positive Auswirkung auf die humorale Immunfunktion und den klinischen Verlauf des Patienten. Er starb zwei Monate nach der Transplantation an Sepsis und einer schweren GVH-Reaktion. Ob ein Chimärismus bei diesem Patienten vorlag, konnte nicht bestimmt werden.
1975 berichteten Rachelewsky et al. über eine erfolgreiche Rekonstitution der zellulären Immunität bei einem fünf Monate alten Kind mit SCID durch Transplantation eines 15 Wochen alten fetalen Thymus, bei gleichzeitiger Gabe von Transferfaktor. (222, 223) Drei Wochen nach der Transplantation wurden zwei neue HLA-Antigene auf den Lymphozyten entdeckt. Danach stiegen auch die T-Lymphozyten an. Die Antwort auf PHA-Stimulation und die Reaktion in der gemischten Lymphozytenkultur lagen im normalen Bereich; die Hautreaktionen vom verzögerten Typ wurden positiv. Neben der Lymhozytenchimäre wurde auch ein Chimärismus der Erythrozyten

festgestellt. Auch bei dieser Transplantation trat eine milde GVH-Reaktion auf. Die Hypogammaglobulinämie bestand unverändert weiter. Dieser Verlauf der Rekonstitution ähnelt dem von Ammann et al. 1973 beschriebenen Fall und unterstützt die Auffassung, daß eine lang anhaltende Rekonstitution der T-Zell-Funktion beim SCID nur dann erreicht werden kann, wenn ein Chimärismus entsteht, und somit eine zelluläre Repopulation mit Spenderlymphozyten erfolgt. Der Patient erlag vier Jahre nach der Transplantation einer Infektion.

1976 publizierten Murphey et al. eine erfolgreiche Rekonstitution der T-Zell-Funktion mittels einer intramuskulären Transplantation eines 16 Wochen alten fetalen Thymus. (201) Vier Jahre nach der Transplantation waren die Hautreaktionen vom verzögerten Typ positiv. Die Reaktionen auf PHA, PWM und die Reaktion in der gemischten Lymphozytenkultur waren ebenfalls normal. Die Serumimmunglobulinwerte waren allerdings niedrig, Isoagglutinine und eine spezifische Antikörperantwort fehlten, so daß, wie bei allen Patienten, bei denen die humorale Immunität gestört ist, eine Gammaglobulintherapie notwendig war. Ob ein Chimärismus bei diesem Patienten vorlag, ist nicht bekannt; eine GVH-Reaktion wurde nicht beobachtet. Die Überlebenszeit beim letzten Bericht betrug 48 Monate. Dieser Fall wurde von den Berichterstattern zunächst als kombinierter Immundefekt publiziert, wird jedoch aufgrund der dem SCID nahestehenden Befunde in der Literatur zu den SCID-Patienten gerechnet. (209)

Ein weiterer erfolgreicher Fall wurde 1978 von Griscelli et al. berichtet. (119) Griscelli und Mitarbeiter transplantierten einen 20 Wochen alten fetalen Thymus bei einem etwa ein Monat alten SCID- Patienten mit B-Lymphozyten. Infolge der Transplantation stellte sich eine vorübergehende Rekonstitution der zellulären Immunität ein. Dies zeigt sich an positiven Hauttests und normaler Proliferation der Lymphozyten auf Stimulation mit PHA, PWM und Con A. Der Patient war bis elf Monate nach der Transplantation unter Gammaglobulintherapie in einem guten Allgemeinzustand; dann

verschlechterte sich sein Zustand und er verstarb 14 Monate nach der Transplantation an den Folgen einer Pneumonie.

Unter den von Bortin und Rimm 1977 berichteten Fällen befanden sich zwei Fälle mit vollständiger Rekonstitution der zellulären Immunfunktion und vier Fälle mit partieller Rekonstitution. In einem Fall trat eine Verbesserung der humoralen Immunität auf. Bei den Fällen, bei denen eine vollständige Rekonstitution vorlag, wurde sowohl von einem Chimärismus als auch von einer GVH-Reaktion berichtet. (45)

Das fetale Alter der transplantierten Thymi lag bei elf bis zwölf Wochen. Beide Patienten waren zur Zeit des letzten Berichtes am Leben. In den vier Fällen, bei denen eine partielle Rekonstitution berichtet wurde, war in drei Fällen eine GVH-Reaktion und in zwei Fällen ein Chimärismus vorhanden; in zwei weiteren Fällen war der Chimärismus fraglich. Drei dieser vier Patienten starben innerhalb der ersten zweieinhalb Monate, einer war nach sechs Monaten noch am Leben.

Bei einem fünf Monate alten Mädchen berichteten Bortin und Rimm eine Verbesserung der B-Zell-Funktion nach drei fetalen Thymustransplantationen. Leider ist diese bemerkenswerte Rekonstruktion nicht näher im zugrundeliegenden Bericht aufgeführt. Das Mädchen verstarb 14 Monate nach der Transplantation an Pneumocystis carinii Pneumonie.

3.4.3. Überblick über die Ergebnisse

Transplantationsdaten

Von den in der Tabelle "Thymustransplantate beim Schweren kombinierten Immundefekt" aufgeführten Fällen wurden 35 Transplantationen bei 27 Patienten ausgewertet. Bei 22 Patienten wurde lediglich eine fetale Thymustransplantation durchgeführt; bei drei Patienten zwei und bei je einem Patienten drei und vier.

Alter des fetalen Spenders

Die 41 Transplantate hatten ein mittleres fetales Alter von 14,4 Wochen. (Varianzbreite: 9-20 Wochen)

Transplantationsweg

Nimmt man alle ausgewerteten Transplantate zusammen, so war der intramuskuläre Weg (48,3 Ges %) der häufigste vor dem intraperitonealen (36,7 Ges %).

Setzt man aber den Transplantationsweg in Relation zum Erfolg der Transplantation, so sieht man, daß die intraperitoneale Administration die günstigere zu sein scheint:
Die intraperitoneale Administration führte viermal zu einer lang anhaltenden T-Zell-Rekonstitution, einmal zu einer vorübergehenden vollständigen T-Zell-Restruktion und sechsmal zu einer partiellen.

Die intramuskuläre Transplantation führte hingegen nur jeweils einmal zu einer partiellen, partiellen vorübergehenden und vollständigen Rekonstitution der zellulären Immunität.
Dies bestätigt die Meinung einiger Autoren, daß der Transplantationsweg bei der Thymustransplantation ein wichtiger Faktor sei. (14, 36, 89)

Posttransplantationsdaten

GVH-Reaktion, Chimärismus

Die GVH-Reaktion tritt nur bei immunologischer Reaktionsunfähigkeit des Wirtes in Erscheinung und beruht auf der Fähigkeit immunologischer kompetenter Zellen, die Nicht-selbst-Qualität der Strukturen des Wirtes zu erkennen und dagegen zu reagieren.
In der Gruppe I traten vier als mild zu bezeichnende GVH-Reaktionen (12, 119, 209, 222), eine gemäßigte (128) und drei schwere auf. (45, 262) Dies zeigt, daß entgegen der anfänglichen Meinung, daß bei der fetalen Thymustransplantation die Gefahr einer GVH-Reaktion nicht bestehe (99), es trotz Verwendung von sehr "jungen" fetalen Spendern zu einer solchen Reaktion kommen kann.

Der Thymus bildet sich beim Menschen um die sechste Gestationswoche aus dem entodermalen Epithel der dritten Pharyngealtasche; er wird in der siebten Woche mit Mesenchymzellen besiedelt, und im Laufe der achten Woche erscheinen die ersten Lymphozyten. Ab der 20. Woche zeigt der Thymus ein reifes Aussehen. Schon beim zehn bis zwölf Wochen alten Fetus sind im Thymus durch Mitogenstimulation aktivierbare Lymphozyten vorhanden.

Das fetale Alter des "jüngsten" Spenders, nach dessen Implantation eine GVH-Reaktion auftrat, war elf Wochen, das des ältesten 20 Wochen. Bei einer Thymustransplantation ist also immer mit einer GVH-Reaktion zu rechnen, die unter Umständen sogar tödlich verlaufen kann. (45, 263)

Die aufgeführten Fälle zeigen, daß, wenn eine GVH-Reaktion vorhanden war, oft auch ein Chimärismus bestand. Bis auf einmal (45) war in allen Fällen mit einer Chimäre eine GVH-Reaktion verbunden. Dies zeigt, daß, wenn fetale Thymuszellen die Fähigkeit haben, einen "Take" zu bewerkstelligen, sie dann auch meist zu einer GVH-Reaktion führen.

Rekonstitution

Bei fünf Patienten wurde eine vollständige Langzeitrekonstitution der T-Zell-Funktion erreicht (45, 201, 209, 222); bei einem Patienten eine vollständige, aber vorübergehende Rekonstitution (119) und bei sieben Patienten eine partielle Rekonstitution, wobei bei einem Patienten der Erfolg nicht unbedingt auf die Thymustransplantation zurückzuführen ist. (74; 12, 45, 262)

Eine Verbesserung der B-Zell-Funktion wurde nur in einem Fall berichtet. (45) Dieser Fall wird lediglich bei Bortin et al. aufgeführt; in der Literatur existiert kein weiterer Bericht, so daß der Wert dieser B-Zell-Rekonstitution in Frage gestellt ist. In keinem anderen Fall erfolgte eine Rekonstitution der humoralen Immunität, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß lediglich unreife Thymozyten vom Thymustransplantat bereitgestellt werden.

Diese Zusammenfassung zeigt, daß trotz vieler Mißerfolge die T-Zell-Rekonstitution prinzipiell möglich ist.
Die Ergebnisse zeigen, daß eine lang andauernde vollständige Rekonstitution beim SCID nur auf dem Wege einer Repopulation und damit mit einem "Take" des Transplantates möglich ist. Gelingt kein "Take" der Lymphozyten, so bleibt die Wirkung des fetalen Thymus auf eine Induktion der Empfängerlymphozyten beschränkt.
Es wird deutlich, daß durch die fetale Thymustransplantation praktisch keine Wiederherstellung der humoralen Immunfunktion beim SCID möglich ist. Somit wird das Wohlergehen der behandelten Patienten von einer exogenen Zufuhr von Gammaglobulinen abhängig.

Zieht man Bilanz, so trat nur in 18,5 % der Fälle eine lang anhaltende vollständige Rekonstitution der zellulären Immunfunktion ein und in einem Fall eine partielle.
Dieses ernüchternde Ergebnis legt den Schluß nahe, von der Thymustransplantation beim SCID abzukommen, wenn andere Möglichkeiten bestehen. (Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus, eventuell kultivierter Thymus)

Soll dennoch eine fetale Thymustransplantation beim SCID durchgeführt werden, sind folgende Hinweise zu beachten, da sie noch am ehesten einen Erfolg ermöglichen:

a) Qualität der Zellen
Die zu transplantierenden Zellen sollen frisch sein. Die Zeitspanne zwischen Abort bzw. Hysterotomie und Implantation soll möglichst gering gehalten werden. (nach Ammann et al. etwa zwei Stunden) (12)

b) Alter des fetalen Spenders
Nach den oben genannten Untersuchungen wurden mit fetalen Thymi zwischen der elften und der 20. Gestationswoche gute Erfahrungen gemacht. O'Reilly et al. empfehlen die Verwendung von mindestens 16 Wochen alten fetalen Thymi, da diese infolge ihrer Differenzierung eine bessere Quelle für frühe fetale T-Lymphozyten darstellen als zu undifferenzierte, junge Feten um elf Wochen. (209)

Nach Hong et al. ist der Grad der Rekonstitution von der Reife der Spenderlymphozyten abhängig. (147)
In allen Fällen war die T-Zell-Rekonstitution von der Repopulation mit fetalen Spenderlymphozyten abhängig, die dann zwar meist eine GVH-Reaktion auslösten, den Empfänger aber mit einem funktionierenden T-Zell-System ausstatteten.
So muß die Therapie darauf abzielen, einen Mittelweg zwischen genügend differenzierten Zellen, die eine immunologische Rekonstitution erreichen können, und nicht zu alten Spendern, die zwar noch weiter differenzierte Lymphozyten besitzen, aber das Risiko einer Transplantat gegen Wirt Reaktion erhöhen, herzustellen.

c) Transplantationsweg
Bei der fetalen Thymustransplantation erscheint uns die intraperitoneale Implantation die erfolgreichste zu sein.

d) Guter Allgemeinzustand des Empfängers
Die Erfolgsaussichten scheinen größer, wenn sich der Patient in einem relativ guten Zustand befindet.

e) Komination mit Transferfaktortherapie
Transferfaktor scheint die Reaktivität der T-Lymphozyten zu steigern und auch die Reifung der fetalen T-Lymphozyten zu beschleunigen. (12, 222)

3.5. Transplantation von kultiviertem Thymusepithel(beim SCID)

3.5.1. Historisches

Viele Fehlschläge und große Schwierigkeiten bei der Beschaffung von fetalem Thymusgewebe führten zur Transplantation von kultiviertem Thymusepithel. Tatsächlich stellen Thymi, die von immunologisch normalen Kindern meist während einer Herzoperation erhalten werden, eine gute Quelle für Thymusgewebe dar. Durch die Kultivierung wandern die Lymphozyten ins Medium aus oder sterben ab, so daß das

reine Thymusepithel zurückbleibt; dies tritt bei einer Kultivierungsdauer von ungefähr 9-20 Tagen ein. Dieses Thymusepithel besitzt die Fähigkeit, Thymushormone zu sezernieren. Wird Thymusepithel bei einem Patienten mit defekter Immunfunktion implantiert, so besteht die Möglichkeit, daß es in diesem Wirtsorganismus proliferiert und Thymushormone sezerniert, die dann zur immunologischen Rekonstitution des Patienten führen können.

Die ersten Versuche mit der Transplantation von kultiviertem Thymusepithel in vitro und in vivo unternahmen Hong und Mitarbeiter. Sie wurden durch Ergebnisse von Jacobs und Huseby sowie Lafferty et al. zu diesem Vorhaben inspiriert. (153; 176) 1967 zeigten Jacobs und Huseby, daß Leydigsche Zwischenzellen und Mammatumoren nach Transplantation in einen histoinkompatiblen Empfänger ein verstärktes Wachstum zeigten, wenn sie in einem Kulturmedium zuvor eine gewisse Zeit kultiviert wurden. Lafferty et al. zeigten, daß kultiviertes Schilddrüsengewebe nach Transplantation in einen histoinkompatiblen Wirt nicht nur nicht abgestoßen, sondern voll funktionsfähig wurde.
So konnten bei thyroidektomierten Empfängern endokrine Defekte durch Transplantation von kultiviertem Schilddrüsengewebe behoben werden. (176)

In ihrem ersten Versuch transplantierten Hong und Mitarbeiter menschliches, kultiviertes Thymusgewebe in den Muskel eines immunologisch normalen Kaninchens. (147) Das Resultat war beeindruckend; es fand keine Abstoßungsreaktion statt, sondern das Thymusepithel entwickelte sich im Empfänger zu einem normalen Thymus mit corticomedullärer Architektur und Hassall'schen Körperchen. Dieses erste erfolgreich verlaufene Experiment regte zu weiteren in vivo Versuchsreihen an.

3.5.2. Fallbeschreibungen

Den ersten Bericht über diese neue Therapie legten Hong et al. 1976 vor. (145) Sie berichteten von der erfolgreichen

Rekonstitution der zellulären wie der humoralen Immunfunktion bei einem zehn Monate alten Mädchen durch eine Transplantation von kultiviertem Thymusepithel. Vier Wochen nach der Transplantation wurden nachweisbare Serumimmunglobulinkonzentrationen entdeckt, und bald darauf waren die Serumspiegel für die Immunglobuline G, A und M im Normbereich. Die Patientin zeigte spezifische Antikörperantworten auf Tetanus- und Diphterietoxoid sowie auf Polio- und Parainfluenzavirus. Die Reaktivität seiner Lymphozyten auf Mitogenstimulation und in der gemischten Lymphozytenreaktion war beinahe normal. Die Hautreaktion vom verzögerten Typ auf das Candida-Antigen wurde nach einiger Zeit ebenfalls positiv.

Die Transplantation erfolgte mit einem Thymus eines zwei Jahre alten immunologisch gesunden Jungen. Der Thymus wurde zerkleinert und für die Dauer von 18 Tagen in 5 % CO_2 - Atmosphäre kultiviert. Nach dieser Zeit waren keine Spenderlymphozyten im Epithel mehr aufzufinden, und das Thymusepithel wurde je zur Hälfte intraperitoneal und intramuskulär implantiert. Neben der B-Zell-Rekonstitution und der partiellen T-Zell-Rekonstitution zeigte der Patient ebenfalls eine Verbesserung seines klinischen Zustandes, der sich im Abheilen der Lippen- und Wangenulcera und einer siebenmonatigen Infektfreiheit zeigte.

Nachdem die Immunreaktionen des Patienten im Laufe der Zeit schwächer wurden, wurde nochmals eine Thymusepitheltransplantation vorgenommen. Diese zeigte jedoch keinen durchschlagenden Erfolg. (197) Die Patientin verstarb 18 Monate nach der ersten Transplantation an einer Myokarditis. Während der ganzen Posttransplantationsperiode konnte kein Lymphozytenchimärismus nachgewiesen werden; ebenfalls war keine GVH-Reaktion zu erkennen.
Dieser Bericht scheint dafür zu sprechen, daß bei diesem Patienten primär ein Defekt im Bereich des Thymus vorlag, lymphoide Stammzellen aber vorhanden waren. (145, 146)

1978 berichteten Hong et al. einen weiteren Fall, bei dem

eine vollständige Rekonstitution der T-Zell-Funktion und eine klinische Besserung nach einer Thymusepitheltransplantation eintrat. (146) Das Mädchen überlebte 18 Monate nach der Transplantation. In diesem Bericht informierte das Team um Hong et al. über Erfahrungen mit Thymusepitheltransplantationen bei 15 Patienten mit "Schwerem kombinierten Immundefektsyndrom". Neben den zwei oben genannten Patienten waren zehn weitere auswertbar. Bei sieben wurde sowohl eine T-, als auch eine B-Zell-Rekonstitution festgestellt; bei drei Patienten zeigte sich kein Effekt der Transplantate. Die restlichen drei der 15 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Transplantation schon in einem schlechten Gesundheitszustand und verstarben kurz nach der Implantation.
Laut Bericht trat nie ein Chimärismus auf, jedoch kam es in einem Fall zu einer GVH-Reaktion. Die Kultivierungszeit des Thymusepithels lag zwischen 16 und 21 Tagen. Die letzten Thymusepithelfragmente wurden bestrahlt, um weitere GVH-Reaktionen zu vermeiden.

Inwieweit die von Borzy et al. und Jones et al. 1979 publizierten Fälle zu diesem Krankengut gehören, ist nicht klar zu ersehen. (46, 157) Borzy et al. beschrieben 1979 drei Fälle, bei denen nach der Transplantation von Thymusepithel Lymphosarkome auftraten, die bei allen Patienten innerhalb der nächsten Monate zum Tode führten. (46) Ob das Auftreten der Lymphosarkome kausal mit der Transplantation von kultiviertem Thymusepithel zusammenhing, ist nicht zu bestimmen. Bei allen Patienten wurde eine partielle Rekonstitution der T-Zell-Funktion beobachtet und in einem Fall eine partielle Wiederherstellung der B-Zell-Funktion.

1979 berichteten Jones et al. von einem acht Monate alten SCID-Patienten, der drei Transplantationen mit fetalem kultiviertem Thymus unterzogen wurde. Die erste intraperitoneal und intramuskulär durchgeführte Transplantation führte zu einer vorübergehenden teilweisen Rekonstitution der zellulären und humoralen Immunität. In den folgenden 13 Wochen erschienen alle drei Immunglobuline im Serum. (157)

Der Hauttest auf Candida-Antigen wurde positiv, ebenso war ein vorübergehender Anstieg der E-Rosetten bildenden Lymphozyten und der Reaktivität in der gemischten Lymphozytenkultur zu sehen. Leider war der Erfolg der ersten Transplantation nur vorübergehender Natur, so daß zwei weitere Thymusepitheltransplantate vorgenommen wurden. Diese zeigten nicht die erwartete Wirkung, und die Patientin verstarb 15 Monate nach der ersten Transplantation an einer Sepsis.

Eine weitere erfolglose Thymusepitheltransplantation wurde von Touraine et al. bei einem sechs Monate alten SCID-Patienten berichtet. (255) Diesselbe Patientin erhielt später mehrere fetale Leber- und Thymustransplantate, die zu einer Verbesserung ihrer immunologischen Werte führten.

1977 publizierten Gelfand et al. eine partielle Wiederherstellung der T- und B-Zell-Funktion in vitro und in vivo. (92) Gelfand und Mitarbeiter untersuchten zunächst, ob bei direktem Kontakt zwischen Lymphozyten des 4,5 Monate alten SCID-Patienten und Thymusepithel eines immunologisch gesunden Spenders eine Differenzierung der Lymphozyten eintreten würde. Da dies der Fall war, transplantierten sie thymozytenfreie Thymusepithelfragmente intramuskulär und intraperitoneal. Acht Wochen später erschienen Immunglobulin M und G im Serum, die E-Rosetten bildenden Lymphozyten stiegen erheblich an, und ebenso war ein Anstieg der Lymphozytenreaktivität auf Mitogenstimulation und in der gemischten Lymphozytenkultur zu sehen. Die klinische Situation des Patienten verbesserte sich, die bestehende Candidainfektion begann abzuklingen. Leider starb der Patient an einer Cytomegalievirusinfektion, bevor ein Fortschreiten der immunologischen Rekonstruktion möglich war. In diesem Bericht (92) erwähnten die Autoren eine weitere Thymusepitheltransplantation, die zwar auch erfolgreich zu sein schien, wegen des zu kurzen posttransplantatorischen Verlaufs jedoch noch nicht ausgewertet werden konnte.
1980 berichteten Flad et al. einen gespaltenen Chimärismus nach einer Thymusepitheltransplantation bei einem Patienten

mit Schwerem kombinierten Immundefekt mit B-Zellen.(75) Auch bei diesem Fall wurden die Lymphozyten des Patienten zunächst in vitro mit Thymusepithel kultiviert. Als nach direktem Kontakt mit Thymusepithel ein Anstieg der E-Rosetten bildenden Lymphozyten und eine Steigerung der T-Helfer-Zell-Funktion eintrat, wurde der zehn Monate alte Patient der Thymusepitheltransplantation unterzogen. Nach zehn Tagen entwickelte sich eine milde, akute GVH-Reaktion, die mit einem Lymphozytenchimärismus einherging. Hierbei waren die T-Lymphozyten aus lymphoiden Stammzellen des Spenders hervorgegangen; die B-Lymphozyten blieben empfängereigen. Ein langsamer Anstieg der T-Zellen wurde beobachtet, ebenso ein Aktivitätsanstieg in der Reaktion auf PHA und in der gemischten Lymphozytenkultur. In den folgenden Monaten fand man nachweisbare Mengen von IgA, IgG und IgM; erst ein Jahr nach der Transplantation waren Antikörper gegen Tetanus vorhanden, jedoch keine gegen Poliovirus I und III. Man vermutete, daß zwischen den Spender-T-Zellen und den Empfänger-B-Zellen nur eine beschränkte T-B-Zell-Kooperation möglich war.
30 Monate nach der Transplantation verschlechterte sich die zelluläre Immunfunktion erneut. Der Patient verstarb im Februar 1981.

Im September 1981 veröffentlichten Joller und Hitzig vier weitere SCID-Fälle, die einer Transplantation mit kultiviertem Thymusepithel unterzogen wurden.(155) Zwei Patienten erhielten je zwei Thymusepitheltransplantate, die außer einem vorübergehenden Anstieg der Stimulationsindices für PHA und PWM sowie der IgM-Konzentration im Serum keine Besserung des immunologischen wie klinischen Zustandes bewirkten. Beide Patienten verstarben kurze Zeit nach der zweiten Transplantation, der erste an einer Cytomegalievirusinfektion, der zweite an einer Pneumocystis carinii Pneumonie. Die anderen beiden Patienten sind zur Zeit der Veröffentlichung noch am Leben, beide zeigen eine Besserung der zellulären Immunfunktion sowie eine Antikörperbildung gegen Tetanus.

3.5.3. Überblick über die Ergebnisse

Transplantationsdaten

In der Tabelle "Transplantation von kultiviertem Thymusepithel beim Schweren kombinierten Immundefekt" sind die 13 bisher veröffentlichten Einzelfälle zusammengestellt. Bei diesen 13 Patienten wurden 20 Transplantationen mit kultiviertem Thymusepithel durchgeführt.

Alter der Spender

Die 20 Transplantate stammten fast alle von Kindern, denen der Thymus während einer Herzoperation entnommen wurde.

Kultivierungszeit

Die Kultivierungszeit lag zwischen 9 und 21 Tagen, wobei die Tendenz eher zu kürzeren Kultivierungszeiten (9-10 Tage) geht. (155, 147) Nach Bericht von Hong et al. soll Thymusepithel bei kürzerer Kultivierungsdauer sich in einem besseren Zustand befinden und leichter im Wirtsorganismus mit Lymphozyten besiedelt werden können als zu lange kultiviertes Epithel. (147)

Transplantationsweg

Der Transplantationsweg war meist nur intramuskulär (vier Fälle) oder aber intramuskulär und intraperitoneal kombiniert. (vier Fälle). Dies entspricht den Erfahrungswerten von Jones et al., wonach die Kombination aus intramuskulärer und intraperitonealer Implantation und der intramuskuläre Weg weitaus günstiger sein sollen als der intraperitonale Weg oder andere. (158)

Posttransplantationsdaten

GVH-Reaktion, Chimärismus

Bei der Transplantation von kultiviertem Thymusepithel wurde bisher nur eine sichere, aber milde GVH-Reaktion bekannt. (75) In diesem Fall führten die Autoren die milde GVH-Reaktion

auf im transplantierten Thymus vorhandene postthymische Lymphozyten zurück, die in der Lage waren eine solche Reaktion auszulösen. (75, 76, 205) Bei diesen Patienten wurde ebenso der einzige Chimärismus nachgewiesen. ("Split"-Chimärismus) Normalerweise scheint das Risiko einer GVH-Reaktion sehr gering zu sein. In 40,4 Ges % der Fälle, die mit fetalem Thymus transplantiert wurden, trat eine GVH-Reaktion auf, bei der Implantation von kultiviertem Thymus nur in dem einen oben genannten Fall (7,7 Ges %).
Möglichkeiten, um das Risiko einer GVH-Reaktion bei der Thymusepitheltransplantation fast völlig auszuschalten, wären erstens die Verwendung von HLA-kompatiblen Spendern (205, 129) und zweitens die Bestrahlung des Thymusepithels (146) bei genügend langer Kultivierungsdauer.
Die Wirkung des Transplantats scheint auf einem induktiven Effekt zu beruhen. Dafür spricht, daß trotz partieller Rekonstitution der zellulären und humoralen Immunfunktion ein Chimärismus nur in dem Fall von Flad et al. beschrieben wurde. (75)
Dies bedeutet, daß die immunologische Rekonstitution nicht wie beim fetalen Thymustransplantat durch Repopulation mittels Spenderlymphozyten, sondern durch die Differenzierung empfängereigener Lymphozyten infolge Aktivierung durch Thymushormone oder anderer induktiver Substanzen des transplantierten Gewebes erfolgt.

Rekonstitution

Die Bilanz der veröffentlichten Fälle erscheint recht positiv und spricht für weitere Anregungen auf diesem Gebiet.

In zwölf Fällen wurde eine partielle T-Zell-Rekonstitution erreicht (92,3 Ges %), die in fünf Fällen nur vorübergehend war. Die humorale Immunfunktion wurde in zwei Fällen (15,4 Ges %) vollständig, aber vorübergehend, in sechs Fällen (46,2 Ges %) partiell wiederhergestellt.
Eine klinische Besserung wurde in acht Fällen (51,5 Ges %) berichtet. (s. Tabelle S. 37)
Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug jedoch nur noch 38,5 Ges %.

Dies zeigt, daß die kultivierte Thymusepitheltransplantation durchaus einen erfolgreichen,gangbaren Weg zur Wiederherstellung der Immunfunktion beim Schweren kombinierten Immundefektsyndrom darstellt.
Die genaue Beurteilung, wie erfolgreich die kultivierte Thymusepitheltransplantation wirklich ist, fällt schwer. Zu wenige Einzelfälle sind bisher publiziert worden. Erfahrungsberichte verschiedener Forschergruppen sind gegensätzlich.

Hong et al. berichteten von 9 erfolgreichen Transplantationen bei 15 Patienten (146), während Gelfand et al. von über 20 erfolglos behandelten Patienten berichteten. (205)

Nennenswerte Vorteile gegenüber der fetalen Thymustransplantation sind:

a) das geringe Risiko einer GVH-Reaktion
b) die Wiederherstellung auch der B-Zell-Funktion
c) die leichtere Verfügbarkeit von postnatalem Thymusepithel als von fetalen Spendern.

Wichtig scheint jedoch zu sein, um welche Art des Schweren kombinierten Immundefekts es sich handelt.
Für eine Rekonstitution durch eine Thymusepitheltransplantation scheinen nur solche SCID-Patienten in Frage zu kommen, deren Defekt in einer Anormalität des Thymus bzw. in einem intrathymischen Block liegt. (94, 146, 74, 209)

Patienten, deren lymphoide Vorläuferzellen durch Kokultur mit Thymusepithel in vitro keine morphologische und funktionelle Umwandlung in T-Lymphozyten zeigen, scheinen für eine immunologische Rekonstitution durch kultivierte Thymusepitheltransplantation nicht in Frage zu kommen. (95)

Besteht der Defekt primär im Thymus, so kommen mehrere Möglichkeiten in Frage:

a) der Schwere kombinierte Immundefekt entsteht durch Mangel an T-Helferzellen, dadurch entsteht eine verminderte humorale Immunreaktion.
b) der Thymus hat nicht die Fähigkeit, Stammzellen aufzunehmen oder anzulocken, so daß keine Differenzierung zu reifen Lymphozyten im Thymus möglich ist, oder das Thymusge-

webe hat nicht die Fähigkeit, die Zellen zu differenzieren.
c) Mangel an Thymushormonen (Thymosin)
Bei dieser Art von Defekten beim Schweren kombinierten Immundefekt scheint die Indikation für eine Thymusepitheltransplantation derzeit zu liegen. Ob die Rekonstitution der B-Zell-Funktion dann infolge vermehrter funktionsfähiger T-Helferzellen, oder aber durch eine direkte Wirkung des Thymusepithel auf die B-Zellen zustande kommt, ist beim derzeitigen Stand der Wissenschaft nicht genau zu klären.

3.6. Transplantation von fetaler Leber (beim SCID)

3.6.1. Historisches

1958 berichtete Uphoff, daß die Transplantation von fetalen Leberzellen die Immunfunktion bei tödlich bestrahlten Mäusen wiederherstellen konnte, indem ein stabiler Chimärismus erreicht wurde, aber keine tödliche GVH-Reaktion eintrat. (257)

Dieser Bericht zeigte, daß hämatopoetische Transplantate ohne T-Lymphozyten das Risiko einer GVH-Reaktion erheblich vermindern konnten. Es bestand nun die Hoffnung, daß die fetale Leber ebenso die Fähigkeit habe, Stammzellen für eine Immunrekonstitution bereitzustellen wie das Knochenmark, dabei aber nur geringe oder keine GVH-Reaktionen auslöse. Die Hämopoese in der fetalen Leber beginnt um die siebte Woche nach der hämatopoetischen Phase im Dottersack.

Die Hämopoese in der Leber hält ungefähr bis zur 24. Gestationswoche an. (185) In der Leber befinden sich zu dieser Zeit vorwiegend Zellen der Erythropoese und wenige der Myelo- und Lymphopoese. Unter den Zellen befinden sich ebenfalls hämatopoetische Stammzellen. Diese hämatopoetischen Stammzellen machen die fetale Leber für eine Transplantation so interessant.

Die ersten Versuche, bei denen fetale Leber in Kombination mit fetalem Thymus gegeben wurde, blieben jedoch ohne Er-

folg. (99, 132) Erst 1975 konnte der erste Erfolg mit fetalen Leberzellen bei der Immunrekonstitution immundefizienter Patienten berichtet werden. (164, 165)

Die Transplantation von fetaler Leber schien damit auch beim Menschen eine Möglichkeit zu sein, die Immunfunktion beim SCID wiederherzustellen, wenn kein geeigneter Spender für eine Knochenmarkstransplantation vorhanden war.

3.6.2. Fallbeschreibungen

In diesem Kapitel werden alle die Fälle besprochen, bei denen eine fetale Leber allein transplantiert wurde. Die Fälle, bei welchen im Laufe der Behandlung ebenfalls noch fetaler Thymus gegeben wurde, werden im nächsten Kapitel besprochen. (3.7.)

Zu Beginn der Transplantationsversuche mit fetaler Leber gab es sowohl in Kombination mit fetalem Thymus (132, 99) als auch bei alleiniger Transplantation von fetaler Leber Mißerfolge. (86, 98, 99, 161)

In dem von Gatti et al. 1969 berichteten Fall wurde die immunologische Rekonstitution bei einem Patienten mit lymphopenischer Agammaglobulinämie, die mit Zwergwuchs und ektodermaler Dysplasie assoziiert war, mittels fetaler Leberzellen versucht. (86) Die Implantation von 2×10^8 fetalen Leberzellen eines zwölf Wochen alten Feten brachte in klinischer und immunologischer Hinsicht keine Besserung.

Ebenfalls 1969 publizierten Githens et al. einen Fall, bei dem ein fetales Lebertransplantat auf drei Male in einen zwei Monate alten männlichen SCID-Patienten implantiert wurde. (98) Dieser Versuch schlug ebenso wie ein weiterer, 1973 veröffentlichter Fall fehl. (99)
Erst 1975 wurde zum ersten Male eine erfolgreiche Transplantation mit alleiniger Transplantation von fetalen Leberzellen von Keightley et al. veröffentlicht. (164, 165)

Bei einem drei Monate alten Jungen mit ADA^--SCID gelang ihnen eine Rekonstitution der zellulären und der humoralen

Immunfunktion. Nach intraperitonealer Transplantation neun Wochen alter, frischer, fetaler Leberzellen entwickelte der Junge eine normale T-Zell-Funktion und eine partielle B-Zell-Funktion; ebenso konnte das Enzym Adenosindesaminase im Blut nachgewiesen werden. Es bestand ziemliche Sicherheit, daß ein Chimärismus bestand; wahrscheinlich war auch eine milde GVH-Reaktion vorhanden. Ein Jahr nach der Transplantation konnte eine Lymphozytenzahl zwischen 800 und 1000 Lymphozyten pro µl gefunden werden und 54 % der Lymphozyten bildeten E-Rosetten. Es bestanden normale Reaktionen auf Stimulation mit Mitogenen und in der gemischten Lymphozytenkultur.
Eine spezifische Antikörperbildung war zwar vorhanden, die Titer waren jedoch recht niedrig. Im ersten Monat nach der Transplantation verbesserte sich sowohl der physische Gesundheitszustand, als auch die geistige Entwicklung des Patienten. Leider entwickelte der Patient ein Jahr nach der Transplantation ein nephrotisches Syndrom, an dem er im Alter von 18 Monaten starb. Keightley et al. nahmen an, daß die reifen T- und B-Zellen von Stammzellen der fetalen Leber abgeleitet wurden, die die Fähigkeit hatten, im Thymus und Bursaäquivalent zu reifen Lymphozyten zu differenzieren.

1976 berichteten Buckley et al. von einer vollständigen Wiederherstellung der T-Zell-Funktion nach intraperitonealer Transplantation von $8,4 \times 10^7$ frischen fetalen Leberzellen bei einem 13 Monate alten ADA^+- SCID-Patienten. (52) Das erste Anzeichen einer Wirkung des Transplantates war die klinische Besserung, die in einer Gewichtszunahme und einem Abheilen des Soors bestand. 52 Tage nach der Transplantation erschien ein morbilliformes Exanthem als Zeichen einer milden GVH-Reaktion, das fünf Monate nach der Transplantation völlig abgeheilt war. 8,5 Monate nach der Implantation war die Reaktion der Lymphozyten auf Mitogene normal, während die absolute Zahl der T-Lymphozyten noch relativ niedrig war. Ab sechs Monate nach der Transplantation war eine Hautreaktion vom verzögerten Typ auf Candida-Antigen vorhanden. Bei der humoralen Immunfunktion war außer einem Anstieg des Immunglobulin M keine Besserung zu erkennen. Auch

in diesem Fall, wie in dem von Keightley et al., bestand eine Lymphozytenchimäre. Der Patient war 32 Wochen nach der Transplantation noch am Leben.

1976 berichteten Rieger et al. über den Versuch der immunologischen Rekonstitution eines 5,5 Monate alten Jungen mit ADA^+-SCID. (227) Die intraperitoneale Implantation von Leberzellen eines 4,5 Wochen alten Embryos führte zur partiellen Rekonstitution der T-Zell-Funktion. Drei Wochen nach der Transplantation trat eine milde GVH-Reaktion in Form eines Exanthems und eines Anstiegs der eosinophilen Granulozyten auf 10 000 Granulozyten pro µl auf. Die partielle Wiederherstellung der T-Zell-Funktion drückte sich in einem Anstieg der Reaktivität der Lymphozyten gegenüber Mitogenen, einem Anstieg der E-Rosetten bildenden Lymphozyten und einer verstärkten Aktivität in der MLC-Reaktion aus.

Der klinische Gesundheitszustand verbesserte sich und 30 Monate nach der Transplantation war der Patient infektionsfrei. Mangels humoraler Immunfunktion erhielt der Patient regelmäßig Gammaglobulininjektionen.

Ebenfalls 1976 publizierten Löwenberg et al. einen Bericht über Erfahrungen mit fetalen Leberzellen. (184)
Es wurden zwei Patienten vorgestellt, bei denen nur fetale Leber transplantiert wurde:
Beim ersten Patienten wurden zwei Transplantationen mit $3,5 \times 10^8$ fetalen Leberzellen von 20 und 17 Wochen alten fetalen Spendern durchgeführt. Nachdem die erste Transplantation fehlschlug, wurde eine zweite durchgeführt. Jedoch konnte auch nach dieser nur ein leichter Anstieg der Lymphozytenreaktion auf PHA entdeckt werden. Es schien, daß die Transplantationen zu spät kamen, um den sich schnell verschlechternden Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, denn vermutlich konnten beide Transplantate einen "Take" erzeugen. Der Patient verstarb 4,3 Monate nach der ersten Transplantation.

Der zweite Patient, ein zwei Monate altes Mädchen mit ADA^--SCID wurde mit 20 Wochen alten fetalen Leberzellen behandelt. Diese intravenöse Transplantation resultierte in einer

vorübergehenden Besserung der zellulären Immunfunktion und in einer klinischen Besserung; das Enzym Adenosindesaminase konnte im Blut nachgewiesen werden. Auch dieses Transplantat führte zu einem "Take", wobei keine GVH-Reaktion zu erkennen war. Das Kind verstarb vermutlich an einer Aspirationspneumonie.

Im Bericht von Bortin und Rimm von 1977 wurde ein Patient aufgeführt, der infolge intraperitonealen Transplantationen von fetalen Leberzellen eine partielle Rekonstitution der T- und B-Zell-Funktion erfuhr. (45) Er starb 2,9 Monate nach der Transplantation an Sepsis.
Eine weitere partielle Rekonstruktion der humoralen wie der zellulären Immunfunktion berichteten Astaldi et al. 1978. (19) Auch bei diesem Patienten trat ein "Take" des Transplantates ein.
Die zwei jüngsten erfolgreichen Fälle wurden von Aiuti et al. berichtet. (4) Der erste Patient, ein zwei Monate alter Junge, erhielt 6×10^7 fetale Leberzellen eines 7,5 Wochen alten Embryos intravenös verabreicht. Zwei Monate nach der Transplantation konnte noch keine Veränderung der immunologischen Werte festgestellt werden. Im dritten Monat zeigte sich eine milde GVH-Reaktion. Erst ab dem sechsten Monat zeigte sich eine klinische Besserung und ein Abheilen der Pneumonie sowie des Soors. 18 Monate nach der Transplantation war die Immunrekonstitution der T- und B-Zell-Funktion vollständig, und der Patient klinisch ohne Symptome. Lediglich Immunglobulin A konnte nicht im Serum nachgewiesen werden. Die absolute Lymphozytenzahl stieg auf 3000 Lymphozyten pro µl, die Reaktion auf Mitogene lag im Normalbereich, 58 % der Lymphozyten bildeten E-Rosetten, Hautreaktionen auf Candida und SKSD waren positiv, und Isoagglutinintiter waren vorhanden. Über einen "Take" des Transplantates wurde nichts berichtet. In diesem Fall scheinen die fetalen Leberzellen sowohl für die Rekonstitution der T-, wie der B-Zell-Funktion verantwortlich gewesen zu sein.

Der zweite Patient, ein drei Monate alter Junge mit SCID mit B-Zellen, erhielt 50×10^6 fetale Leberzellen intravenös

appliziert. Der Spender war ein sieben Wochen alter Embryo. Auch bei diesem Patienten trat nach einem Monat eine GVH-Reaktion ein, die mit Exanthemen, Fieber, Diarrhoe und Alopezie einherging. Trotz dieser beträchtlichen GVH-Reaktion verbesserte sich der Zustand des Patienten langsam. Die Zahl der B-Zellen nahm ab, und bald war der Anteil der B- und T-Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl normal. Die Antwort auf Stimulation mit Mitogenen war sechs Monate lang normal, danach hatte sie die Tendenz,etwas schwächer zu werden. Die Reaktion in der gemischten Lymphozytenkultur lag immer unter den Normalwerten. Nach Ansicht der Autoren lag der Defekt bei diesem Patienten wahrscheinlich auf dem Niveau der präthymischen Vorläuferzellen. Die Abwesenheit von Plasmazellen und spezifischer Antikörperbildung war wohl durch einen Mangel an T-Helferzellen und durch das Fehlen einer T-B-Zell-Kooperation bedingt. Wiederholte Untersuchungen der HLA-Antigene legten die Vermutung nahe, daß bei diesem Patienten ein Chimärismus vorhanden war. 13 Monate nach der Transplantation begann sich der Zustand des Patienten zu verschlechtern.

Diesen erfolgreichen Fällen stehen jedoch ebenfalls Mißerfolge aus der jüngeren Zeit gegenüber. (45, 151, 278)

3.6.3. Überblick über die Ergebnisse

Transplantationsdaten

Bei den 16 auswertbaren Einzelfällen, die mit fetaler Leber allein transplantiert wurden, wurden 25 Transplantationen vorgenommen.

Alter der fetalen Spender

Das durchschnittliche Alter der fetalen Spender lag bei 12,6 Wochen. Die mit 4,5 Wochen "jüngste" fetale Leber wurde von Rieger et al. verwendet (190), die "älteste" war 20 Wochen alt. (184) Beide Transplantate zeigten einen "Take", wobei die von Rieger et al. auch eine GVH-Reaktion auslöste.

Dies zeigt, daß fetale Leber in dieser Altersspanne genügend Stammzellen besitzt, um im Wirt wirksam zu werden und, daß das Risiko einer GVH-Reaktion schon bei 4,5 Wochen alten Leberzellen vorhanden ist.
In Bezug auf die Rekonstitution scheinen fetale Leberzellen zwischen 4,5 und 9 Wochen am günstigsten zu sein. Mit älteren fetalen Spendern wurde keine vollständige T-Zell-Rekonstitution erreicht. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß gegen Mitte bzw. Ende der hämatopoetischen Phase in der Leber die Zahl der hämatopoetischen Stammzellen wieder abfällt.

Qualität

Der Frische der Zellen scheint einige Bedeutung zuzukommen. Die fetalen Leberzellen, die von Rieger et al., Buckley et al. und Keightley et al. erfolgreich verwendet wurden, waren nachweislich frisch. (52, 164, 190) In keinem der Fälle, bei denen gefrorene Zellen verwendet wurden, konnte ein "Take" des Transplantates festgestellt werden. (45, 99, 184) So kommt der Verwendung von gefrorenen Leberzellen wahrscheinlich ein großer Anteil am Mißerfolg der frühen Jahre zu.

Zellzahl

Was die Zellzahl anbetrifft, so errechneten Löwenberg et al. anhand von Tierversuchen eine notwendige Zellzahl, die ungefähr bei 3×10^8 Zellen pro kg Körpergewicht lag. (184) Sie lag somit höher als für Knochenmarkszellen. Diese Schlüsse zogen Löwenberg et al. aus Versuchen mit Mäusen, bei denen sie feststellten, daß die fetale Leber im Vergleich zum Knochenmark nur ein Drittel an Stammzellen aufwies, und die hämatopoetischen Stammzellen der Leber doppelt so stark durch "allogene Inhibition" im Wirt an einer Proliferation gehindert wurden. (185)
Die Erfahrung lehrte jedoch, daß auch weitaus geringere Zellzahlen für einen "Take" des Transplantates ausreichten. (190) Die "Gesundheit" und Lebensfähigkeit der fetalen Leberzellen

ist eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg des Transplantates.

Posttransplantationsdaten

GVH-Reaktion, Chimärismus

In fünf Fällen trat eine GVH-Reaktion auf (31,3 Ges %); dabei waren drei milderer Natur (4, 164, 190), eine gemäßigt (52) und eine schwer (4). Die schwere GVH-Reaktion trat nach Transplantation einer sieben Wochen alten fetalen Leber auf. (4).

Dies veranschaulicht, daß bei der fetalen Lebertransplantation wie bei der fetalen Thymustransplantation immer mit einer GVH-Reaktion gerechnet werden muß.
Ein Chimärismus trat sicher in fünf Fällen (19, 52, 164, 184) und in einem weiteren Fall wahrscheinlich auf. (4)
In drei Fällen war der "Take" des Transplantates mit einer GVH-Reaktion gekoppelt. (4, 52, 164)
Die GVH-Reaktion trat meist mit Verzögerung auf. (zwei bis sieben Wochen "post transplantationem") Dies könnte damit erklärt werden, daß eine GVH-Reaktion nur durch reife Lymphozyten ausgelöst werden kann. Im Falle der fetalen Leberzelltransplantation werden relativ unreife Zellen transplantiert. Die Reifungszeit im Wirtsorganismus würde dann ungefähr der Zeit bis zum Auftreten der ersten Zeichen einer GVH-Reaktion entsprechen.

Rekonstitution

Bei den von uns ausgewerteten Fällen ergaben sich vier Rekonstitutionen der zellulären Immunfunktion (25 Ges %; 4, 52, 164) und vier partielle (25 Ges %), von denen zwei vorübergehender Natur waren. (19, 45, 184, 190) Die B-Zell-Funktion wurde in einem Falle völlig (6,3 Ges %, 4), in vier weiteren Fällen partiell wiederhergestellt. (25 Ges %; 4, 19, 45, 164)

Warum infolge fetaler Lebertransplantation, - wenn überhaupt -, nur in seltenen Fällen eine Rekonstitution der B-Zell-Funktion eintrat, und daher eine zusätzliche Gammaglobulintherapie nötig war, ist schwer zu sagen. In den Fällen

von Rieger et al., sowie Buckley et al. war keine signifikante Verbesserung der humoralen Immunität festzustellen. (52, 190) Vergleicht man die implantierten Zellzahlen, so sieht man, daß auch mit geringeren Zellzahlen als im Fall von Buckley et al. Erfolge bei der Rekonstruktion der B-Zell-Funktion erzielt wurden. (4)
Daß die Mißerfolge auf einen Mangel an B-Vorläuferzellen in der fetalen Leber zurückzuführen sind, ist ebenso unwahrscheinlich.

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten wurde in sieben Fällen erreicht. (43,75 Ges %; 4, 19, 52, 164, 184, 190)

Die einzelnen Erfahrungsberichte zeigen, daß die immunologische Rekonstitution infolge der Transplantation fetaler Leberzellen eine relativ lange Zeit benötigt. Frühestens nach fünf Monaten waren die immunologischen Werte bei einer T-Zell Rekonstitution im Normbereich. (4, 52, 164, 190)
Dies würde bedeuten, daß in einigen Fällen die immunologische Rekonstruktion nur deshalb nicht zum Tragen kommt, da die Kinder oft schon früh nach der Transplantation an Infektionen sterben. Dadurch kommt der Forderung, die Kinder so früh wie möglich und bei gutem Allgemeinzustand zu transplantieren große Bedeutung zu.
Wie dieser Bericht zeigt, sind die Erfolge mit fetaler Lebertransplantation erst nach 1974 eingetreten. (164)
Die Mißerfolge früherer Zeiten, aber auch die der letzten Zeit (45, 151, 278) sind schwer zu deuten.
Einerseits mögen sie an den transplantierten Zellen gelegen haben (: zu niedere Zellzahl, zu lange Zeit zwischen Abort bzw. Hysterotomie und Transplantation und damit ein Verlust an Zellen, Verwendung gefrorener Zellen), die keinen "Take" erzeugen konnten, andererseits daran, daß manche Patienten verstarben, bevor sich die immunologische Rekonstitution einstellen konnte.
Ein anderer Aspekt wäre der, daß beim Empfänger trotz seines Immundefektes eine Resistenz gegen allogene Transplantate vorliegt, die einen "Take" des Transplantates verhin-

dert. O'Reilly et al. berichteten Erfolge bei fetaler Lebertransplantation nach Behandlung mit Cyclophosphamid. (210)

Es muß jedoch hinzugefügt werden, daß trotz der erzielten Fortschritte, die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten bei 31,25 Ges % lag.

3.7. Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus (beim SCID)

3.7.1. Historisches

Die Ursprünge, die Erfolge und Mißerfolge dieser beiden Transplantationen wurden schon in den vorhergehenden Kapiteln behandelt.

Bei einigen Patienten wurden im Rahmen der Therapie des Schweren kombinierten Immundefekts (SCID) sowohl fetaler Thymus als auch fetale Leber transplantiert. Der erste in der Literatur berichtete Fall, bei dem beide Arten immunkompetenter Zellen implantiert wurden, war der von Hitzig et al. 1965. (132)
Danach berichteten Jacobs et al. 1968 und Greenberg et al. 1969 über zwei Transplantationen, bei denen neben postnatalem Thymus ebenfalls fetale Leberzellen transplantiert wurden. (115,154)

Erst in den letzten Jahren kam diese Methode, nämlich bewußt fetale Leber und fetalen Thymus zusammen oder in kurzen Abständen zu transplantieren, erneut ins Gespräch. Pahwa et al. zeigten in einem 1977 herausgebrachten "Rationale" und Touraine et al. 1980 die Vorzüge einer gemeinsamen Transplantation der beiden fetalen Organe auf. (212,256)

Die Erfolgsaussichten der Kombinationstherapie scheinen bei SCID-Fällen, die sowohl einen Stammzellendefekt als auch eine Thymusdysplasie haben, größer, da in diesem Falle die fetale Leber als Quelle für lymphoide Zellen und der fetale Thymus als Ersatz für den defekten Thymus des Spenders dienen könnte.

Weiter scheint der fetale Thymus einen positiven Einfluß auf die Reifung der lymphoiden Stammzellen der fetalen Le-

ber auszuüben.

Außerdem besteht die Hoffnung, daß der fetale Thymus die Gefahr einer GVH-Reaktion vermindern könnte.
In der letzten Zeit wurden einige Erfolge mit dieser Kombinationsmethode berichtet. (40, 150, 212)

3.7.2. Fallbeschreibungen

Den ersten Versuch der Kombination von fetalem Thymus und fetalem Lebergewebe in vivo beim Schweren kombinierten Immundefektsyndrom berichteten 1965 Hitzig et al. (132) Nach elf erfolglosen Thymustransplantaten, die teils intramuskulär, teils intravenös verabreicht wurden, wurde ein weiterer 9,5 Wochen alter fetaler Thymus und die Hälfte der fetalen Leberzellen desselben Feten intravenös verabreicht. Zwei Wochen später wurde die andere Hälfte der fetalen Leber gegeben. Ein paar Tage nach der kombinierten Transplantation, war ein stetiger Aufstieg der Lymphozytenzahl zu sehen. Die Antikörpertiter waren jedoch sehr gering, Hautreaktionen vom verzögerten Typ waren ebenso negativ wie die Stimulation mit PHA. Das Mädchen starb im Alter von sechs Monaten an einer interstitiellen Pneumonie.

Greenberg et al. und Jacobs et al. kombinierten fetale Leber mit adultem, bestrahltem Thymus. (115, 154)
Im Oktober 1966 wurde bei einem 13 Monate alten Jungen mit Thymusaplasie und Dysgammaglobulinämie Typ I eine Thymustransplantation in "millipore" Diffusionskammern und sechs Wochen später eine Infusion von fetalen Leberzellen durchgeführt. Die Zeit nach der Transplantation bis zum Tod im Alter von sechs Monaten war durch Fieber, Diarrhoe, Gewichtsabnahme und Anorexie geprägt. (115)
Bei dem 1969 von Jacobs et al. berichteten Kind, handelte es sich um einen drei Monate alten Jungen mit SCID. (154) Zunächst wurde ein adulter, bestrahlter Thymus intraabdominal transplantiert. Dieser führte zwar zu einem Anstieg der Lymphozyten- und Monozytenzahl, aber nicht zu einer Besse-

rung des klinischen Bildes. Die intravenöse Gabe von fetalen Leberzellen einen Tag vor dem Tod kam zu spät.

Diese beiden Fallberichte wurden wegen Verwendung von adulten Thymi nicht in die Auswertung der Transplantations- und Posttransplantationsdaten miteinbezogen.
Ein weiterer Versuch mit fetalem Thymus und fetalen Leberzellen sowie materneller Bluttransfusion wurde von Hong et al. 1968 berichtet. (140) Die Immunfunktion eines acht Monate alten Jungen besserte sich nach der Transplantation. Die Lymphozytenzahl stieg an, kleine Lymphozyten und Plasmazellen waren beim ersten Male auffindbar, und ein Hauttransplantat wurde vollständig abgestoßen; eine vorhandene Candidainfektion heilte ab.
Jedoch kam es zu einer GVH-Reaktion, die zusammen mit einer Pneumonie einen halben Monat nach der Transplantation zum Tode führte. Es ist nicht zu bestimmen, welcher Anteil - maternelle Blutzellen oder aber fetales Gewebe - zu der Besserung bzw. zur GVH-Reaktion geführt hat.

In einem zusammenfassenden Bericht führte Kay 1968 Fehlschläge von Cottier et al. auf, die sie selbst nicht publiziert hatten. (161) Bis auf eine leichte Lymphozytose im Fall von Cooper et al. war keine Besserung infolge der kombinierten Transplantation von fetaler Leber und fetalem Thymusgewebe zu sehen.
Einen Teilerfolg berichteten Soothill et al. 1971 bei einem Patienten mit SCID nach Transplantation von fetalem Thymus und zwei fetalen Lebertransplantaten. (238)
Die Leberzellen wurden intraperitoneal und subcutan, und der Thymus intramuskulär appliziert. Eine Chimäre wurde nicht berichtet, aber eine GVH-Reaktion trat auf.
Es kam zu einer vorübergehenden partiellen Rekonstitution der zellulären Immunfunktion. Der Patient verstarb 4,5 Monate nach der Transplantation.
Weitere Mißerfolge wurden von Giblett et al. und Githens et al. berichtet. (96, 99) Githens erster Patient wurde mit gefrorenen Thymus- und Leberzellen eines 13 Wochen alten Fe-

tus behandelt. Nach Angaben der Autoren konnte weder eine GVH-Reaktion, noch ein "Take" des Transplantates festgestellt werden. Der Patient verstarb an einer Pneumonie.

Githens zweiter Patient erhielt sieben fetale Leber- und vier fetale Thymustransplantationen. Die Zellen waren teils frisch, teils gefroren. Das fetale Alter der Leberzellen lag zwischen 11 und 21 Wochen, das der Thymi zwischen 9 und 22 Wochen. Nach den einzelnen Transplantationen war zwar oftmals ein Lymphozytenchimärismus aber keine immunologische Rekonstitution zu erkennen. Auch dieser Patient starb acht Monate nach der ersten Transplantation an einer Pneumonie.

Dooren et al. berichteten 1974 von zwei Fällen, bei denen $1{,}1 \times 10^8$ bzw. 5×10^7 Leberzellen pro kg Körpergewicht zusammen mit 18 bzw. 16 Wochen alten fetalen Thymi transplantiert wurden. (71) Die Patienten starben kurz nach der Transplantation, bevor eine genaue immunologische Auswertung stattfinden konnte. Wahrscheinlich hatte jedoch keines der Transplantate einen "Take" gehabt.
1975 publizierten Pyke et al. einen Bericht über einen SCID-Patienten mit intrathymischem Defekt, dem $1{,}8 \times 10^8$ fetale Leberzellen eines neun Wochen alten Spenders und eines elf Wochen alten fetalen Thymus implantiert wurde. Eine immunologische Rekonstitution blieb jedoch aus. (221)

Der Bruder des von Haneberg et al. 1976 beschriebenen SCID-Patienten, der mit fetalem Thymus behandelt wurde, erhielt sowohl fetale Leber wie fetalen Thymus. (127) Nachdem drei fetale Thymustransplantate keine Besserung erzielten, und zwei davon eine milde GVH-Reaktion ausgelöst hatten, wurde das folgende fetale Thymustransplantat mit fetalen Leberzellen kombiniert. Doch auch diese Transplantation führte lediglich zu einem Anstieg der T-Lymphozyten. Die Wirkungslosigkeit der fetalen Leberzellen führten Haneberg et al. auf eine unzureichende Zahl der Leberzellen zurück. Transferfaktortherapie zeigte bei diesem Patienten ebenfalls keinen Effekt. Der Patient starb zehn Monate nach der Transplantation.

Buckley et al. berichteten 1976 von einer Transplantation bei einem zehn Monate alten Jungen. Zunächst erhielt er 3×10^5 fetale Leberzellen eines 9,5 Wochen alten Feten. (52) Sein Befinden nach der Transplantation war zunächst ermutigend, dann jedoch trat eine GVH-Reaktion ein, die sich mit Dermatitis,Fieber und Eosinophilie bemerkbar machte. Der einzige positive immunologische Effekt war ein Anstieg der T-Zellen. Nach Abklingen der GVH-Reaktion erhielt der Patient einen 9,5 Wochen alten fetalen Thymus, der aber ebenso keine Veränderung des klinischen und immunologischen Zustands hervorrief. Zehn Monate nach der fetalen Leberzelltransplantation starb der Patient an einer chronischen Lungenkrankheit.

Neben zwei nicht auswertbaren kombinierten Transplantationen publizierten Löwenberg et al. noch einen weiteren Fall, bei dem je zwei fetale Leber- und Thymustransplantate kombiniert transplantiert wurden. (184, 185) Die erste Transplantation von $2,2 \times 10^8$ frischen, fetalen Leberzellen pro kg Körpergewicht eines acht Wochen alten Feten resultierte in einem vorübergehenden Anstieg der Lymphozytenreaktion auf PHA-Stimulation. Beide Transplantate zeigten keinen "Take" und keine immunologische Rekonstitution.

Der erste erfolgreiche Fall war der von Ackeret et al. 1976 publizierte. (1) Bei einer Patientin mit ADA^--SCID gelang eine vollständige immunologische Rekonstitution mit der Kombination von fetalen Leberzellen und fetalem Thymus. Nach der Transplantation von 16×10^6 Leberzellen eines zwölf Wochen alten fetalen Spenders und der Transplantation eines fetalen Thymus entwickelte sich bei dem Mädchen eine normale Immunfunktion; ihr klinischer Zustand war gut.
Es trat eine leichte GVH-Reaktion ein, ein Chimärismus wurde nicht nachgewiesen. Sie starb an einer Pneumonie 25 Monate nach der Transplantation.

Ebenfalls 1976 wurde ein Fall von Cohen et al. bekannt.(209) Die Immunfunktion des Patienten wurde partiell mittels einer Kombination aus 14×10^8 fetalen Leberzellen eines 16 Wochen alten fetalen Spenders und fetalem Thymus wiederhergestellt.

Das Transplantat erzeugte eine GVH-Reaktion. Die zelluläre Immunfunktion wurde partiell wiederhergestellt. Ebenso zeigte sich eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Die B-Zell-Funktion erfuhr keine signifikante Rekonstitution. Zur Zeit des letzten Berichts befand sich der Patient, - 43 Monate nach der Transplantation -, in einem guten Gesundheitzustand.

Auf dem Workshop in Tarrytown im Jahre 1976 stellte O'Reilly et al. zwei Patienten vor, die im Laufe der Therapie ebenfalls fetale Leber und fetalen Thymus erhalten hatten (die einzelnen Fallberichte wurden später veröffentlicht: 150, 214, 212). Der erste Patient erhielt insgesamt vier fetale Leber- und sechs fetale Thymustransplantate. Obwohl relativ viele Transplantate nötig waren, gelang eine immunologische Rekonstitution des Patienten und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Es bestand ein Chimärismus; eine GVH-Reaktion wurde nicht beobachtet. Das fetale Alter der Spender lag bei 10 bis 12 Wochen
Der zweite Patient, ein acht Monate alter Junge, erhielt im Dezember 1975 zunächst $2{,}69 \times 10^7$ fetale Leberzellen eines acht Wochen alten Feten. Da kein Erfolg zu verzeichnen war, wurde der Patient mit 4×10^9 fetalen Leberzellen retransplantiert. Danach bestand zwar ein Chimärismus, Zeichen einer immunologischen Rekonstitution waren jedoch nicht sichtbar. Daraufhin wurde ein fetaler, 18 Wochen alter, bestrahlter Thymus implantiert. Als immer noch keine Rekonstitution eintrat, wurden erneut $5{,}9 \times 10^7$ Leberzellen transplantiert. Nun entstand ein "Take" des Transplantats mit immunologischer Rekonstitution. Es wurde eine vollständige Wiederherstellung der T-Zell-Funktion und eine partielle Rekonstruktion der B-Zell-Funktion erreicht. Das nach der Transplantation für 24 Stunden aufgetretene Exanthem war ein Zeichen einer milden GVH-Reaktion. 15 Monate nach der ersten Transplantation befand sich der Patient bei guter Gesundheit. Dieser Fall wurde von Pahwa et al. als Paradebeispiel für die kombinierte Anwendung von fetaler Leber und fetalem Thymus angeführt. (212)

Griscelli et al. berichteten 1978 über vier von ihrer Gruppe behandelten Patienten. Bei einem Patienten wurde eine vollständige, aber vorübergehende Rekonstitution erreicht, bei einem anderen eine partielle, vorübergehende. Zwei Patienten blieben ohne immunologische Rekonstitution. (121, 124)

Der erste Patient, ein sieben Monate alter Junge, erhielt frische, 13 Wochen alte, fetale Leberzellen intravenös appliziert, sowie den Thymus desselben Spenders intraperitoneal. Die Rekonstitution der T- und B-Zell-Funktion war vollständig, aber vorübergehend. Das Kind starb 2,9 Monate nach der Transplantation an Sepsis.

Ein Patient, ein drei Monate alter Junge, erhielt 8×10^8 frische Leberzellen pro kg Körpergewicht intravenös implantiert und gleichzeitig den 14 Wochen alten Thymus desselben Feten. Eine partielle Rekonstitution der zellulären wie der humoralen Immunität wurde erreicht. Zwei Monate später starb der Patient jedoch an einer Sepsis und einer schweren GVH-Reaktion. Ein Lymphozytenchimärismus war vorhanden.

1979 berichteten Touraine et al. über drei Patienten, die einer kombinierten Therapie aus fetaler Leber- und fetaler Thymustransplantation unterzogen wurden. Bei zwei Patienten konnte die zelluläre und humorale Immunfunktion partiell wiederhergestellt werden (255, 256).
Bei einem sechs Monate alten Mädchen resultierten drei Transplantationen in einer partiellen immunologischen Rekonstitution. Die Patientin befand sich 48 Monate nach der ersten Transplantation in einem guten Gesundheitszustand in steriler Isolation. Bei den beiden erfolgreichen Transplantationen wurden 8,5 und 8 Wochen alte, frische Zellen verwendet.
Der Patient C.F. wurde ebenfalls drei Transplantationen mit fünf Transplantaten unterzogen, von denen zwei zu einer partiellen, aber kurz anhaltenden Rekonstitution der T- und B-Zell-Funktion führten. Bei der zweiten Transplantation trat eine GVH-Reaktion ein. Der Patient befand sich 22 Monate

später unter steriler Isolation am Leben.

Der zur Zeit am erfolgreichsten mit dieser Kombinationsmethode behandelte Patient ist Sergio S., (Bétend et al.; 40) ein männlicher, ADA^+ SCID-Patient, der nach zwei Transplantationen von fetaler Leber und fetalem Thymus 42 Monate später bei guter Gesundheit war. Nachdem die erste intraperitonale Transplantation mit 3×10^8 fetalen Leberzellen und dem Thymus eines 13 Wochen alten fetalen Spenders nur zu einer partiellen Rekonstruktion der T-Zell-Funktion und zu keiner Besserung der B-Zell-Funktion geführt hatte, wurde eine zweite Transplantation vorgenommen.
Diese zweite Transplantation mit $3{,}2 \times 10^6$ Leberzellen pro kg Körpergewicht und dem Thymus des gleichen zehn Wochen alten Spenders führte nach etwa 400 Tagen zu einer vollständigen Rekonstitution der zellulären und der humoralen Immunfunktion. Es fand ein starker Anstieg der Lymphozytenzahl statt; die Reaktion in der gemischten Lymphozytenkultur und die Transformation nach PHA-Stimulation wurden normal. Antikörper gegen Diphterie, Tetanus und Poliovirus waren vorhanden, ebenso waren Isoantikörper (Anti A, Anti B) vorhanden. Die Serumimmunglobulinwerte blieben etwas unter den normalen Werten, so daß auch hier zusätzlich Gammaglobuline gegeben wurden. Bei den Transplantationen waren bis auf eine Eosinophilie keine Symptome einer GVH-Reaktion zu sehen. Beide Transplantate hatten einen "Take". Nach dem zweiten Transplantat war sowohl ein Lymphozytenchimärismus als auch ein Erythrozytenchimärismus vorhanden. Bei den Lymphozyten lag ein gespaltener Chimärismus vor (inkompletter Chimärismus). Die T-Lymphozyten stammten vom Spender, die B-Lymphozyten waren empfängereigen.

3.7.3. Überblick über die Ergebnisse

Transplantationsdaten

Insgesamt wurden 27 auswertbare Patienten untersucht, bei denen 52 Transplantationen von fetaler Leber und 54 Transplantationen von fetalem Thymus durchgeführt wurden.

Fetales Alter der Spender

Das fetale Alter der Leberzellen lag im Durchschnitt, wie bei der Gruppe III, bei knapp 13 Wochen; die Altersspanne lag zwischen 9 und 21 Wochen.

Das durchschnittliche fetale Alter bei den Thymustransplantaten lag bei 13,4 Wochen.

Ein Zusammenhang zwischen fetalem Alter der Transplantate und einem "Take" des Transplantats bzw. einer GVH-Reaktion konnte nicht gefunden werden.

Qualität

In 69,7 Rel % der Fälle wurden frische Leberzellen verwendet. Auch in dieser Gruppe scheinen die Erfolge mit frischem Zellmaterial größer zu sein als mit gefrorenem. (40, 121, 124, 132, 214, 255) Der Frische und Lebensfähigkeit der implantierten Zellen kommt also auch bei der kombinierten Anwendung besondere Bedeutung zu.

Zellzahl

Die Zellzahl der implantierten fetalen Leberzellen schwankte zwischen 10^7 und 8×10^8 Zellen pro kg Körpergewicht. Ob durch die Kombination mit fetalem Thymus eine geringere Zellzahl an Leberzellen erforderlich wird, müssen zukünftige Erfahrungen zeigen.

Transplantationsweg

Bei der fetalen Lebertransplantation war, wie in Gruppe III, der intraperitoneale und intravenöse Weg bevorzugt. Bei der Implantation des fetalen Thymus wurde am häufigsten der intramuskuläre und intraperitoneale Weg gewählt. Diese Administrationswege scheinen jeweils die erfolgreichsten zu sein.

Posttransplantationsdaten

GVH-Reaktion, Chimärismus

In sieben Fällen trat eine GVH-Reaktion auf (25,9 Ges %), die in drei Fällen mild (1, 127, 255), in zwei Fällen ge-

mäßigt (238, 273) und in zwei Fällen schwer verlief. (124, 209) Die GVH-Reaktion bei dem von Hong et al. berichteten Fall geht wahrscheinlich auf die Bluttransfusion zurück. (140) Im Fall von Pahwa et al. war die Diagnose nicht gesichert. (214)
Die Prozentzahl für das Auftreten einer GVH-Reaktion bei der Kombination der fetalen Gewebe liegt somit nur unbedeutend niedriger als bei der fetalen Lebertransplantation allein, so daß das Risiko einer GVH-Reaktion nicht wesentlich verringert scheint.

In fünf Fällen wurde ein sicherer Chimärismus diagnostiziert. (40, 99, 150, 209, 214) In dem von Bétend et al. berichteten Fall, der die erfolgreichste immunologische Rekonstruktion besitzt, trat zwar eine Chimäre auf, eine GVH-Reaktion wurde jedoch vermieden. (40)

Rekonstitution

Durch die Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus gelangen insgesamt vier vollständige Rekonstitutionen der T-Zell-Funktion (1, 40, 150, 214; 14,8 Ges %), sieben partielle Rekonstitutionen (25,9 Ges %), wobei sechs nur kurze Zeit anhielten. (121, 124, 132, 209, 238, 255)

Die B-Zell-Funktion wurde in zwei Fällen zufriedenstellend wiederhergestellt (7,4 Ges %; 1, 40), in sieben Fällen partiell (25,9 Ges %), wobei die Rekonstitution in fünf Fällen nur vorübergehend war. (121, 124, 132, 150, 214, 255)

Die Zeit zwischen Transplantation und Eintreten der immunologischen bzw. nur der T-Zell-Funktion ist sehr unterschiedlich. Bei Bétends Fall (40) war die Rekonstruktion erst nach sechs Monaten vollständig, während der Patient von Pahwa et al. schon früher eine Rekonstruktion der T-Zell-Funktion zeigte. (214) Im Falle von Pahwa et al. könnte die Gabe des fetalen Thymus zwei Monate vor der Implantation der fetalen Leberzellen eine beschleunigte Reifung der Leberzellen bewirkt haben.
Eine klinische Besserung trat bei sieben Patienten ein. (25,9 Ges %; 1, 40, 132, 150, 209, 214, 255)
Die Überlebensrate nach einem halben Jahr betrug 44,5 Ges %, nach einem Jahr betrug sie nur noch 29,6 Ges %.

Geht man von diesen errechneten Prozentzahlen für die GVH-Reaktion, immunologische Rekonstitution und Chimärismus aus, scheint die kombinierte Transplantation von fetalem Thymus und fetaler Leber keine entscheidenden Vorteile zu besitzen. Man muß jedoch berücksichtigen, daß in dieser Gruppe alle Fälle aufgeführt wurden, die im Laufe der Therapie sowohl fetale Leber als auch fetalen Thymus erhalten haben, sei dies nun bewußt als Kombinationstherapie oder nacheinander im Verlauf der Therapie geschehen.
Betrachtet man die Fälle, die in der letzten Zeit bewußt mit einer Kombination der beiden Gewebe behandelt wurden, sieht die Bilanz günstiger aus.
Zieht man die Grenze um das Veröffentlichungsjahr 1976, so findet man, daß danach die meisten erfolgreichen Fälle publiziert wurden. (121, 124, 150, 209, 213, 255)
Insofern scheint uns die Kombination von fetalen Leberzellen und fetalem Thymus durchaus eine günstige Methode zu sein.

Folgende Punkte scheinen sich vorteilhaft auf das Ergebnis des Transplantats auszuwirken:

a) Ausführung der Transplantation zum frühest möglichen Zeitpunkt, nach Möglichkeit, bevor eine Infektion auftritt.
b) Zeitraum bis zur Transplantation in steriler Umgebung überbrücken. (256)
c) Transplantation von frischen, lebenden Zellen.
d) Transplantation von fetaler Leber und fetalem Thymus desselben Spenders.
e) Wenn nötig, frühzeitige Retransplantation.

3.8. Transplantation von fetalem Thymus beim Di-George-Syndrom

3.8.1. Historisches

Die fetale Thymustransplantation bei einem Di-George-Syndrom Patienten 1967 durch Cleveland et al. war die erste erfolgreiche Thymustransplantation überhaupt (57).
Das Di-George-Syndrom mit seiner Thymushypoplasie oder Thy-

musaplasie stellt genau das menschliche Pendant zu den thymektomierten Versuchstieren dar.
Wie Miller et al. und Yunis et al. zeigten, konnte dieser Defekt durch Transplantation von fetalem Thymusgewebe ohne Auslösung einer tödlichen GVH-Reaktion behoben werden (198, 199, 277). Seit den ersten Erfolgen von Cleveland et al. scheint das Di-George-Syndrom die eigentliche Domäne der fetalen Thymustransplantation zu sein. (57, 20)

3.8.2. Fallbeschreibungen

Das erste erfolgreiche Thymustransplantat überhaupt wurde 1967 von Cleveland et al. bei einem sieben Monate alten Kind mit Di-George-Syndrom vorgenommen. (57)
Der Thymus stammte von einem 13 Wochen alten, weiblichen Fetus und wurde in den "Musculus rectus abdominis" implantiert. Drei Wochen nach der Transplantation war die Lymphozytenproliferation auf PHA beinahe normal, die Zahl der Lymphozyten stieg innerhalb der ersten 24 Stunden auf 5600 Lymphozyten pro µl an, und die Hautreaktion vom verzögerten Typ auf DNCB wurde positiv.
Neun Jahre nach der Transplantation befand sich der Patient bei zufriedenstellender Gesundheit, schien aber geistig retardiert.
Bei der Transplantation trat bis auf eine Eosinophilie weder eine GVH-Reaktion, noch ein Chimärismus auf. Da es trotzdem zu einer immunologischen Rekonstitution kam, scheint der Thymus induktive Substanzen bereitzustellen, die in der Lage sind, die immunologische Funktion wiederherzustellen.

1968 implantierten August et al. bei einem 21 Monate alten Patienten mit Di-George-Syndrom einen 16 Wochen alten fetalen Thymus. (20)
Vier Tage nach der Transplantation war die Antwort auf PHA-Stimulation völlig normal, die Lymphozytenzahl stieg auf ungefähr 3000 Lymphozyten pro µl an, Hautreaktionen auf Monilia- und Diphterieantigen sowie auf SKSD und DNCB wurden positiv; ein Hauttransplantat wurde abgestoßen. Auch bei die-

sem Patienten trat eine lang anhaltende klinische und immunologische Rekonstitution ein, ohne daß eine GVH-Reaktion oder ein "Take" des Transplantates auftrat. Der Patient befand sich ebenfalls neun Jahre nach der Transplantation in einem guten Allgemeinzustand.

Eine weitere Thymustransplantation publizierten Gatti et al.. Sie transplantierten bei einem eineinhalbjährigen Patienten mit Di-George-Syndrom, dessen humorale Immunfunktion ebenfalls gestört war, einen zwölf Wochen alten, weiblichen fetalen Thymus. (87) Bei diesem Patienten war die Antikörperbildung auf verschiedene Antigene nicht vorhanden. Seine Serumimmunglobulinwerte waren niedrig. Im Alter von sieben Wochen jedoch trat eine spontane Reaktivität in der gemischten Lymphozytenkultur auf, während die Antworten auf Mitogenstimulation weiterhin negativ blieben. Die Thymustransplantation führte zu einem langsamen Anstieg der Lymphozytenreaktion auf Mitogene und der Serumimmunglobulinwerte sowie zur spezifischen Antikörperbildung. Inwieweit diese immunologische Rekonstitution vom Thymustransplantat induziert wurde, ist schwer abzuschätzen, da ebenso eine spontane Besserung eingetreten sein könnte.
Der Patient war fünf Jahre nach der Transplantation bei gutem Gesundheitszustand.

1975 berichteten Biggar et al. von einem weiteren erfolgreich behandelten Di-George-Syndrom Patienten. (43)
Der fünf Monate alte Patient wurde einer Thymustransplantation mit zwei Transplantaten eines 14 bzw. 15 Wochen alten Feten unterzogen. Die Transplantation führte zu einer normalen Lymphozytenreaktion auf Stimulation mit PHA innerhalb einer Woche. Ebenso verminderte sich die erhöhte Zahl der zirkulierenden B-Zellen. Auch bei diesem Fall fand keine GVH-Reaktion statt. Der Patient befand sich zwei Jahre nach der Transplantation weiterhin in einem guten Allgemeinzustand. Da schon vor der Transplantation eine geringe PHA-Antwort vorhanden war, scheint dieser Patient keine völlige Aplasie des Thymus gehabt zu haben. (182, 183)

1977 berichteten Incefy et al. eine Rekonstitution eines

1,5 Monate alten Di-George-Patienten nach sieben fetalen Thymustransplantationen; weitere Einzelheiten wurden im Bericht nicht erwähnt. (151)

Touraine et al. publizierten 1979 die Rekonstitution eines fünf Monate alten Patienten mit Di-George-Syndrom. (253) Die Transplantation eines zwölf Wochen alten fetalen Thymus wurde intramuskulär vorgenommen. Die immunologische und klinische Rekonstitution trat kurze Zeit nach der Transplantation ein. Zunächst stieg die absolute Zahl der T-Lymphozyten, - wobei alle T-Lymphozyten empfängereigen waren -, dann folgte die Normalisierung der anderen Werte.
Der gute klinische und immunologische Zustand des Patienten hat sich 3,5 Jahre nach der Transplantation nicht verändert. Die schnelle Rekonstitution läßt nicht auf eine spontane Rekonstitution schließen.

Thong et al. implantierten einen 20 Wochen alten, kultivierten Thymus bei einer 15 Monate alten Patientin. Die intraperitoneale und intramuskuläre Transplantation resultierte in einer immunologischen und klinischen Rekonstitution.

Es trat weder eine GVH-Reaktion, noch ein Chimärismus auf. Dieser Fall wurde wegen des kultivierten Thymusepitheltransplantates nicht in die Transplantations- und Posttransplantationsdaten miteinbezogen. (248)

Neben diesen erfolgreichen Transplantationen sind auch zwei Fehlschläge bei der fetalen Thymustransplantation beim Di-George-Syndrom in der Literatur berichtet. (19, 215)
Astaldi et al. berichteten 1978 von einer Patientin, bei der keine der drei durchgeführten fetalen Thymustransplantationen zu einer klinischen oder immunologischen Besserung führte. (19) Zwei weitere erfolglose Transplantationen berichteten Pahwa et al. 1979. (215) Nach der Transplantation war zwar die Konzentration des "Facteur thymique serique" im Blut erhöht, weitere positive Effekte konnten aber nicht bemerkt werden. Der Fehlschlag bei diesem Patienten geht wahrscheinlich auf einen Fehler in der T-Zell-Entwicklung auf der Stufe der T-Vorläuferzellen zurück.

3.8.3. Überblick über die Ergebnisse

Transplantationsdaten

Insgesamt finden sich in der Literatur neun auswertbare Di-George-Syndrom Patienten, bei denen fetaler Thymus transplantiert wurde.
Bei diesen neun Patienten wurden 16 Transplantationen mit 19 Transplantaten durchgeführt.

Transplantationsweg

Auch bei den Thymustransplantationen beim Di-George-Syndrom wurde der intramuskuläre und intraperitoneale Transplantationsweg ungefähr gleich häufig gewählt. Es konnte kein unterschiedlicher Erfolg der beiden Administrationswege gefunden werden.

Alter der fetalen Spender

Das Alter der transplantierten Thymi schwankte zwischen 12 und 20 Wochen. Keines der Transplantate bewirkte eine GVH-Reaktion.

Posttransplantationsdaten

GVH-Reaktion, Chimärismus

Bei keinem der Fälle wurde eine GVH-Reaktion oder ein Chimärismus festgestellt.
Dies zeigt, daß beim Di-George-Syndrom, im Gegensatz zum Schweren kombinierten Immundefekt, eine Rekonstruktion der zellulären Immunität ohne einen "Take" der Lymphozyten erfolgen kann. Dies läßt darauf schließen, daß es sich beim Di-George-Syndrom lediglich um eine quantitative Thymushypoplasie handelt, lymphoide Vorläuferzellen aber vorhanden sind.
Daher kann eine Rekonstitution durch den induktiven Einfluß des transplantierten Thymus erfolgen. Dieser Einfluß führt zur Entwicklung und Differenzierung schon vorhandener präthymischer T-Lymphozyten.Diese empfängereigenen T-Lymphozyten übernehmen dann die zelluläre Immunreaktion. Die Zeit bis

zum Eintreten der immunologischen Rekonstitution ist im Gegensatz zum SCID recht kurz, sie beträgt nur Stunden oder Tage.

Rekonstitution

Unter diesem Aspekt ist auch die hohe Erfolgsquote der Thymustransplantation beim Di-George-Syndrom zu sehen. Sieben Patienten hatten infolge des Thymustransplantates eine Rekonstitution der T-Zell-Funktion. (77,8 Ges %; 20, 43, 57, 87, 151, 253, 269) Bei sechs Patienten trat die immunologische Rekonstitution nach der Transplantation relativ schnell ein. (einige Stunden bis Tage)

In dem von Gatti et al. berichteten Fall ist nicht sicher auszuschließen, daß es sich um eine spontane Besserung gehandelt hat. (87) Hier trat die Rekonstitution nach vier bis fünf Monaten ein, und, da sich vor der Transplantation die Fähigkeit zur Reaktivität in der MLC spontan gebildet hatte, liegt eine spontane Rekonstruktion der Immunfunktion durchaus im Bereich des Möglichen.
In zwei Fällen wurden jedoch auch Mißerfolge berichtet, (19, 215) deren Ursache nicht klar ersichtlich ist.

In dem von Pahwa et al. berichteten Fall lag wahrscheinlich neben einer Aplasie des Thymus, ebenfalls ein Defekt in der Differenzierung der T-Vorläuferzellen, - wie bei einigen SCID-Patienten -, vor. Für die Rekonstitution wäre es daher vielleicht ratsamer gewesen, zusätzlich noch fetale Leber oder Knochenmarkszellen als Quelle für neue Stammzellen zu implantieren. (215)

In den anderen Fällen scheint die Thymustransplantation das Mittel der Wahl zu sein. Die Rekonstitution tritt wohl je nach dem Schweregrad der Thymusaplasie schneller oder langsamer ein. Das Transplantat stellt dann Induktorsubstanzen bereit, die zur Differenzierung der spendereigenen Lymphozyten nötig sind.
Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation lag bei diesen Patienten bei 66,6 Ges % und somit deutlich höher als bei den anderen Gruppen.

3.9. Transplantation von fetalem Thymus bei verschiedenen Immundefekten

3.9.1. Fallbeschreibungen

Nezelof-Syndrom, Thymusdysplasie mit Immunglobulinen

Hier sollen zunächst die Patienten besprochen werden, die in der Literatur häufig als Nezelof-Syndrom bezeichnet werden.

1966 berichteten Fulginiti et al. von einem Patienten mit Thymusdysplasie bei normalen Immunglobulinen. (81) Zehn Thymustransplantate von neonatalen Spendern mit kombinierter Gabe von Thymusextrakten und einer Infusion von fetaler Leber, Milz und Thymus brachten keine signifikante Wiederherstellung der Immunfunktion. Allerdings ist der Gesundheitszustand trotz der Lymphopenie drei Jahre nach der Transplantation recht gut. (143)

1971 berichteten Hitzig et al. über eine fetale Thymustransplantation bei einem Patienten mit T-Zell-Defekt bei normalen Immunglobulinen, aber gestörter spezifischer Antikörperfunktion. (134) Zusätzlich zu einem elf Wochen alten fetalen Thymus wurden Leberzellen desselben Fetus intravenös implantiert. Die Transplantation konnte aber den Tod des Patienten einen halben Monat später nicht abwenden.

Neben diesen beiden waren noch drei weitere Thymustransplantationen bei Patienten mit Nezelof-Syndrom ohne Erfolg. (14, 99, 226)

Die bisher größten Erfolge mit fetaler Thymustransplantation bei Nezelof-Syndrom Patienten berichteten Ammann et al. 1975. (14) Sie berichteten von zwei Patienten, deren immunologische Funktion wiederhergestellt wurde.
Patient M.V., ein vierjähriges Mädchen, erhielt vier fetale Thymi, die zwischen 14 und 16 Wochen alt waren. Zwei Transplantate blieben ohne merklichen Erfolg; eines führte zu einer vorübergehenden Besserung und das letzte schließlich zu einer lang anhaltenden immunologischen Rekonstitution mit normalen Lymphozytenreaktionen auf Mitogene und in der gemischten Lymphozytenreaktion sowie zu einer normalen Anti-

körperantwort auf PPD und KLH. Beide erfolgreiche Transplantate wurden zusammen mit Transferfaktor gegeben.

Patient K.J., ein drei Jahre altes Kind mit Nezelof-Syndrom, erfuhr eine vorübergehende Immunrekonstitution nach jedem von vier Implantaten, die zusammen mit Transferfaktor gegeben wurden. Die immunologische Rekonstitution zeigte sich zwischen drei Tagen und neun Wochen in einem Anstieg der PHA-Aktivität und der E-Rosetten bildenden Lymphozyten.
Die Patienten befanden sich 30 bzw. 24 Monate nach der Transplantation in einem relativ guten Allgemeinzustand. Bei keinem der Patienten fand ein "Take" der Lymphozyten oder eine GVH-Reaktion statt.

Zwei weitere, erfolgreiche Transplantationen publizierten 1974 Lawlor et al. und 1978 Shearer et al. (177, 236) Lawlor et al. berichteten von einer partiellen immunologischen Rekonstitution eines 5,5 Jahre alten männlichen Nezelof Patienten. (177)

Shearer et al. publizierten eine erfolgreiche Transplantation mit einem 14 Wochen alten fetalen Thymus. (236) Die intraperitoneale Implantation resultierte in einer partiellen Rekonstitution der Immunfunktion und in einer Besserung des Gesundheitszustandes des sechs Monate alten Patienten.
Die Zahl der E-Rosetten bildenden Zellen stieg an, und die B-Zellen verminderten sich. Die Antwort auf Mitogenstimulation war jedoch nach wie vor gering. Eine Antikörperbildung auf spezifische Antigene war nicht vorhanden. Der Patient verstarb 41 Monate nach der Transplantation an einer Cytomegalievirusinfektion. (246)

Zieht man einen Vergleich zur immunologischen Rekonstitution beim SCID, so sieht man, daß dort nur dann eine lang anhaltende T-Zell-Rekonstitution erreicht wurde, wenn ein "Take" der Lymphozyten stattgefunden hatte. Die Rekonstitution beim Nezelof-Syndrom ist dadurch gekennzeichnet, daß sie ohne Chimärismus abläuft, trotzdem eine längere Zeit benötigt als beim Di-George-Syndrom und in vielen Fällen nicht sehr lange anhält. Die humorale Immunfunktion wird oft partiell wiederhergestellt. Dies könnte auf eine bessere T-B-Zell-Kooperation

nach fetaler Thymustransplantation zurückzuführen sein, wenn die T-Zell-Funktion durch induktive Faktoren wiederhergestellt werden konnte.

Kombinierter Immundefekt (CID)

Terry et al., Pachmann et al., und Touraine et al. publizierten Mißerfolge bei Patienten mit kombiniertem Immundefekt. (163, 211, 250)

Ataxia teleangiectatica

Auch bei diesem Krankheitsbild, dem ein kombinierter Immundefekt zugrunde liegt, wurden Versuche unternommen, mit fetaler Thymustransplantation eine Wiederherstellung der Immunfunktion zu erreichen.

Peterson et al. berichteten als erste von solch einem Versuch bei der Ataxia teleangiectatica im Jahre 1966. (163, 218) Jedoch war kein Effekt des Transplantats zu erkennen.

1975 berichteten Buckley et al. von einem Versuch bei einer 13 Jahre alten Patientin. (51) Ein zwölf bis 14 Wochen alter, fetaler Thymus wurde unter die Muskelfaszie des "Musculus rectus abdominis" implantiert. Anhand von Hautreaktionen auf Candida und SKSD, sowie der Lymphozytentransformation auf Mitogene konnte keine Besserung der Immunfunktion festgestellt werden. Der neurologische Status der Patientin verschlechterte sich weiter. Ebenso ohne Erfolg war eine eingeleitete Transferfaktortherapie.

Einen Erfolg bei Ataxia teleangiectatica mit Thymustransplantation berichteten Ammann et al. 1975. (14) Die immunologische Funktion eines Patienten, dessen Zustand sich erst im 30. Lebensmonat verschlechtert hatte, wurde durch Kombination von Thymustransplantation und Transferfaktor teilweise wiederhergestellt. Die absolute Lymphozytenzahl blieb jedoch ebenso wie die Immunglobulinwerte niedrig.

Weitere Versuche der Thymustransplantation bei Ataxia teleangiectatica kamen aus Japan und aus der UdSSR. (114, 186) Goya et al. berichteten 1971 von fünf Patienten, die mit je

einer oder zwei Thymustransplantaten und fetalen Milzzellen behandelt wurden. Bei allen fünf Patienten stellte sich jedoch kein Erfolg ein. In keinem Fall wurde eine GVH-Reaktion bemerkt; laut Autoren soll bei jedem Patienten eine kurzfristige Lymphozytenchimäre bestanden haben. (114, 51)

1973 publizierten Lopukhin et al. einen Bericht über acht Patienten mit Ataxia teleangiectatica, die mit einem "Thymus-Sternum en bloc-Transplantat" behandelt wurden. Bei diesen acht Patienten wurde ein postnataler Thymus zusammen mit dem Sternum, Gefäßanteilen der Aorta und der Vena cava des Spenders implantiert, wobei Anastomosen mit einer Arterie bzw. Vene hergestellt wurden. Nur in einem Fall war eine Transplantatabstoßung eingetreten, und das Transplantat mußte wieder entfernt werden. Bei den meisten Patienten trat eine Verbesserung ihrer Immunfunktion ein, die sich in einer normalen Lymphozytentransformation auf Mitogenstimulation und im Auftreten von Antikörpern bemerkbar machte. Eine Besserung des neurologischen Zustandes trat ebenfalls ein. Genauere Aussagen über diese Methode werden erst bei einer längeren posttransplantatorischen Beobachtungszeit und einer größeren Zahl behandelter Patienten möglich sein. (186, 187, 188)

Wiskott-Aldrich-Syndrom

Bei der Behandlung des Wiskott-Aldrich-Syndroms versuchten Ammann et al. mit einer fetalen Thymustransplantation den immunologischen Zustand ihres Patienten zu verbessern. (14) Ein siebenjähriger Junge wurde mit einem 16 Wochen alten fetalen Thymus behandelt, als sein Zustand schon sehr ernst war. Die Transplantation konnte seinen progressiven, fatalen Krankheitsverlauf nicht aufhalten. Die einzige Reaktion auf das Transplantat war ein vorübergehender Anstieg der absoluten Lymphozytenzahl und der E-Rosetten bildenden Lymphozyten.

T-Zell-Defekte

Wie beim Di-George-Syndrom, so wurden auch bei anderen rei-

nen T-Zell-Defekten Transplantationen mit fetalem Thymus vorgenommen.
1971 berichteten Levy et al. von einem schweren, selektiven T-Zell-Defekt mit chronischer mukokutaner Candidiasis. (180) Die chronische mukokutane Candidiasis ist durch eine oberflächliche Infektion der Haut, Nägel und Mukosa mit Candida albicans gekennzeichnet. Bei einem 17 Jahre alten Jungen mit chronischer mukokutaner Candidiasis, perniziöser Anämie und Malabsorption wurden zwei fetale Thymustransplantate implantiert. Eine partielle immunologische Rekonstitution wurde nach dem ersten Transplantat sichtbar; das zweite führte zu einer weiteren Besserung der Immunfunktion. Normale Reaktionen der Lymphozyten auf Mitogene und eine positive Hautreaktion auf das Candida-Antigen waren vorhanden, die Zahl der kleinen Lymphozyten blieb jedoch gering. Der klinische Zustand verbesserte sich, der Patient nahm an Gewicht zu und hatte genügend Abwehrkräfte, um mit einer Infektion fertig zu werden.

Einen weiteren Fall dieser Art publizierte Kirkpatrick et al. 1975. (170) Bei dem neun Jahre alten Jungen wurde 1972 ein 14 Wochen alter fetaler Thymus intramuskulär transplantiert. Danach entwickelte der Patient positive Hautreaktionen und zeigte einen Anstieg der T-Lymphozyten sowie eine erhöhte Reaktivität auf Mitogenstimulation und in der MLC. Eine Lymphknotenuntersuchung zeigte eine dichtere Besiedlung der tiefen kortikalen Zonen mit T-Lymphozyten. Nach einem Jahr wurden die immunologischen Testwerte jedoch schwächer. Eine Chimäre war nicht vorhanden. Eine Transferfaktortherapie wurde angesetzt, führte aber zu keiner Besserung der immunologischen Werte.

Ballow et al. berichteten 1977 die Implantation eines 20 Wochen alten fetalen Thymus nach erfolgloser Transferfaktor- und Amphotericin B-Therapie. (29) Diese Transplantation führte nicht zum erhofften Erfolg. Eine zweite intraperitoneale Thymustransplantation mit gleichzeitiger Erhöhung der Transferfaktorgabe führte dann aber zum Abheilen der Candidalösionen und einer immunologischen Rekonsti-

tution der T-Zell-Funktion. In allen drei Fällen führte diese Kombinationstherapie von fetalem Thymus und Transferfaktor zumindest zu einem Teilerfolg. Der fetale Thymus scheint in diesen Fällen ebenso wie beim Nezelof-Syndrom über eine Induktion der empfängereigenen Lymphozyten zu wirken. Der Transferfaktor scheint diese Wirkung zu begünstigen.

1972 berichteten Hong et al. von einer Transplantation bei einer Patientin mit T-Zell-Defekt und "Cartilage-Hair-Hypoplasie", deren humorale Immunfunktion nicht eingeschränkt war. (141)
Nach drei Thymustransplantaten innerhalb von vier Monaten zeigte sich zwar eine klinische Besserung, die Immunfunktion konnte jedoch nur leicht verbessert werden. Dieser Fall zeigt, daß bei T-Zell-Defekten nicht immer eine Rekonstitution der Immunfunktion mittels fetalem Thymustransplantat erreicht werden kann.

Lampkin et al. berichteten die erste GVH-Reaktion bei einem Patienten mit T-Zell-Defekt nach fetaler Thymustransplantation. (163)

Aiuti et al. beschrieben 1975 zwei Patienten mit reinem T-Zell-Defekt, die nach der Transplantation von fetalem Thymus eine immunologische und klinische Rekonstitution erfuhren. (2) Bei einem neunjährigen Mädchen wurde 1973 ein 16 Wochen alter fetaler Thymus intramuskulär implantiert. Innerhalb von 24 Stunden war die Lymphozytentransformation auf PHA normal, die absolute Lymphozytenzahl stieg an, Hautreaktionen wurden positiv, und Lymphknoten konnten palpiert werden.
Die zweite Patientin, ein fünfjähriges Mädchen, erhielt einen 13 Wochen alten fetalen Thymus. Auch bei ihr kam es, wie bei der Patientin M.C., zu einer schnellen Rekonstitution der Immunfunktion. Bei beiden Kindern zeigte sich keine GVH-Reaktion oder Chimäre.

1974 berichteten Jose et al. eine erfolgreiche Rekonstitution der Immunfunktion bei einem zwei Monate alten Jungen mit Thymusdysplasie, Megacolon und Hypochondroplasie der Knochen. (159) Wiederholte Transplantate von 12 bis 16 Wo-

chen alten fetalen Thymi führten zu einer erfolgreichen Wiederherstellung der Immunreaktion und zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes. Sechs Monate nach dem vierten Transplantat zeigte er eine normale Hautreaktion vom verzögerten Typ und eine Reaktion der Lymphozyten auf Mitogene, die leicht unter den Normalwerten lag.

Foroozanfar et al. berichteten 1975 von einem sechs Jahre alten Jungen mit T-Zell-Defekt, dessen zelluläre Immunität durch die Transplantation eines 20 Wochen alten fetalen Thymus wiederhergestellt wurde. Schon zwei Tage nach der Implantation hatte er einen Anstieg der Lymphozytenproliferation auf PHA und Candida sowie einen Anstieg in der MLC. Acht Wochen nach der Transplantation hatte er keine Infektion und konnte ein normales Leben führen. (77)

Stoop et al. berichteten 1976 über ein elf Monate altes Mädchen mit schwerem T-Zell-Defekt, die mit zahlreichen Thymustransplantaten und Transferfaktor behandelt wurde. (246) Bei dieser Patientin wurden drei Transplantationen mit insgesamt sechs Transplantaten von 16 bis 18 Wochen alten fetalen Spendern durchgeführt. Die Transplantationen resultierten in einer vorübergehenden, partiellen Rekonstitution der Immunfunktion. Bei den ersten beiden Transplantationen konnte ebenfalls eine klinische Besserung beobachtet werden. In der Zeit der dritten Thymustransplantation entwickelte sich ein Lymphosarkom, an dem die Patientin 24 Monate nach der ersten Transplantation verstarb. Dies ist somit ein weiterer Fall, bei dem ein Lymphosarkom im Zuge der Behandlung mit Thymustransplantaten auftrat. (vgl. Borzy et al.; 46) Ob Thymustransplantate das Wachstum und die Entwicklung von Tumoren begünstigen, oder ob dies einfach darauf zurückzuführen ist, daß immundefiziente Patienten für eine Tumorgenese anfälliger sind, ist nicht zu klären.

3.9.2. Überblick über die Ergebnisse

In der Gruppe VI wurden Thymustransplantationen bei verschiedenen Immundefekten aufgeführt. Die einzelnen Fälle wurden

kurz im vorigen Kapitel umrissen. Insgesamt wurden 42 fetale Thymustransplantationen bei 25 auswertbaren Patienten in der Literatur berichtet.

Transplantationsweg

Intramuskulärer und intraperitonealer Transplantationsweg waren auch hier die fast ausschließlich verwendeten Administrationswege der fetalen Thymustransplantation.

GVH-Reaktion, Chimärismus

Eine GVH-Reaktion trat in vier Fällen auf. (99, 163, 236, 250) Drei der Fälle waren Patienten mit kombinierten Immundefekten (99, 236, 250) und einer ein Patient mit T-Zell-Defekt. (163)

Ein "Take" der Lymphozyten wurde nur in einem Fall nachgewiesen. (141) Der Lymphozytenchimärismus war jedoch von vorübergehender Natur.

Rekonstitution

Was die Rekonstitution der Immunfunktion anbetrifft, so wurde auch bei den verschiedenen Immundefekten vorwiegend eine Verbesserung der T-Zell-Funktion erlangt. In acht Fällen trat eine zufriedenstellende Rekonstitution der T-Zell-Funktion ein. (2, 13, 14, 29, 60, 77, 159), die in einem Fall nur vorübergehend war. (14) In weiteren sieben Fällen trat eine partielle oder partielle vorübergehende Rekonstitution auf. (13, 16, 141, 163, 177, 180, 236)

Bei den Fällen, bei denen ein kombinierter Defekt vorlag, wurde die humorale Immunfunktion je nur einmal vollständig bzw. partiell rekonstruiert. (13, 14)

Um die Ergebnisse dieser Gruppe mit denen der anderen Gruppen zu vergleichen, sind die Krankheitsbilder zu uneinheitlich. Diese Aufstellung der Thymustransplantationen bei verschiedenen Immundefekten wurde zur Vervollständigung der fetalen Thymustransplantation bei kongenitalen Immunmangelsyndromen vorgenommen und soll dem Überblick des Lesers dienen.

4. Alternativen zur Transplantation

4.1. Thymushormone (insbesondere Thymosin)

Der Thymus reguliert die Entwicklung und Funktion des Immunsystems durch Sekretion von Polypeptidhormonen. Diese Hormone wirken auf die thymusabhängigen Lymphozyten.
Ein normal funktionierender Thymus ist daher die Voraussetzung für die Entwicklung und Regulation der zellulären Immunität, aber auch für die volle Funktion der humoralen Immunfunktion, da Subpopulationen der T-Lymphozyten, - sogenannte T-Helferzellen, T-Suppressorzellen und Effektorzellen -, die B-Zellen beeinflussen. (s. Abb. 4)
Bei gewissen Immundefektsyndromen, deren Ursache in einem Defekt des Thymus liegt, kann nun durch Gabe von exogenen Thymushormonen die Funktion der T-Lymphozyten wiederhergestellt werden. Die zur Zeit gebräuchlichsten und klinisch erprobten Hormone sind (25):

Thymosin Fraktion 5: eine Anzahl von Polypeptiden mit einem Molekulargewicht zwischen 1000 und 150 000 Dalton. Es wird aus fetalem Kälberthymus gewonnen. (189)

Thymic humoral factor: eine dialysierbare Fraktion aus fetalen Kälberthymusextrakten.

Thymopoetin: ein reines Peptid mit einem Molekulargewicht von 5250 Dalton.

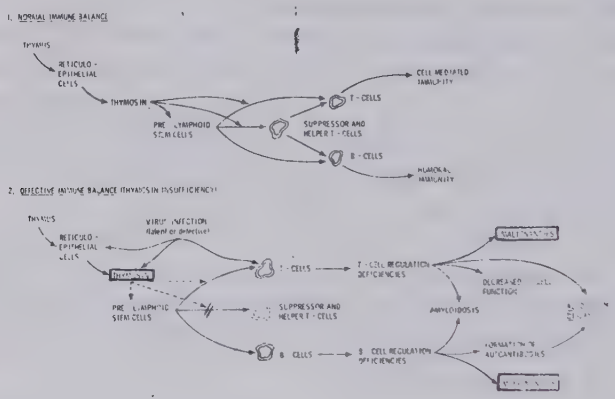
Serum thymic factor (Facteur thymique sérique): ein Nonapeptid, das vom Thymusepithel produziert wird.

Thymostimulin und T 6x: Extrakte aus fetalem Kälberthymus, analog zum Thymosin.

Aus Tierversuchen wurde bekannt, daß Thymosin sowohl auf lymphoide Stammzellen und reifere lymphoide Zellen als auch auf T-Zell-Subpopulationen einen Einfluß ausübt. Thymosin soll weiter auf die T-B-Zell Kooperation und damit auch auf die spezifische Antikörperbildung Einfluß haben.
Nach der Bestätigung der Wirkung von Thymosin auf die Entwicklung und Funktion von T-Lymphozyten und der Unschädlich-

keit der Substanz durch in vitro und in vivo Versuche bei Tieren konnte das Thymosin ab dem Frühjahr 1974 bei Patienten mit Immundefekten und malignen Tumoren angewendet werden. (108)

Abb. 4: Thymosinabhängige Reaktionen im Immunsystem nach Goldmann et al. (108)



Tab. 2: Ergebnisse von in vitro Versuchen mit Thymosin bei Immundefekten nach Wara, Goldstein et al. (108) Auswirkungen der Thymosingabe auf den E-Rosetten-Test (Angabe in % der Gesamtlymphozytenzahl)

Krankheit	ERT (%) vor Thymosin-gabe	ERT (%) nach Thymosin-gabe	signif. Anstieg
Gesunde Patienten (n=20)	50 - 65	45 - 65	-
Thymushypoplasie	20	45	+
Di-George-Syndrom	25	49	+
Thymushypoplasie + erfolgreiches Thymustransplantat	32	38	-
Ataxia teleangiectatica	27	43	+
Wiskott-Aldrich-Syndrom	28	45	+
Kombinierter Immundefekt	17	20	-

Thymushormone beim SCID

Über Thymushormone beim Schweren kombinierten Immundefekt liegen noch vergleichsweise wenig Informationen vor.
Über Mißerfolge mit Thymosintherapie sind Berichte von Aiuti et al. (zwei Patienten; 5), Seeger et al. (ein Patient; 108, 232), Wara et al. (ein Patient; 269), Griscelli et al. (ein Patient; 108), Goldmann et al. (zwei Patienten; 108), August et al. (ein Patient; 108), Astaldi et al. (zwei Patienten; 19) vorhanden.
Erfolgreiche Berichte über die Thymushormontherapie beim SCID kamen von Siriani et al. (ein Patient; 237) und Gelfand et al. (ein Patient; 94), die sowohl eine immunologische wie auch eine klinische Verbesserung bei ihren Patienten erreichten.

Siriani et al. verwendeten Thymopoetin-pentapeptid mit einer Dosierung von zwei mg pro Tag für die Dauer eines Monats, dann eine Dosis von vier mg pro Woche. (237) Dies führte zu einem Anstieg der Killer-Zell-Aktivität und zu einer klinischen Besserung der interstitiellen Pneumonie.

Eine partielle immunologische Rekonstitution ohne durchschlagenden klinischen Erfolg wurde von Rubinstein et al. 1979 und Mawhinney 1979 berichtet. (192, 232)

1976 führten Steele et al. eine Transplantation mit einem in einer "millipore" Diffusionskammer eingeschlossenen Thymus bei einem SCID mit "Cartilage-Hair-Hypoplasie" durch. (243)

Dieses Verfahren ähnelt der Behandlung mit Thymushormonen, da ja nur eine Diffusion von Thymushormonen durch die Membran möglich ist, und so keine Rekonstitution durch zelluläre Elemente erfolgen kann. Nach Testung der Patientenlymphozyten in vitro mit Thymosin wurde ein 14 Wochen alter fetaler Thymus in einer "millipore" Diffusionskammer appliziert. Anschliessend wurde ein fetaler Thymus intraperitoneal implantiert. Außer einem leichten Anstieg der T-Lymphozyten konnte kein positiver Effekt festgestellt werden. Der Patient verstarb fünf Monate nach der Transplantation.

Weitere Versuche dieser Art wurden von Bellanti, Frenkel et

al. und Garcia Rodriguez et al. durchgeführt. (37, 78, 83, 84) Bei dem von Bellanti berichteten Fall trat eine lang anhaltende Rekonstitution der Immunfunktion ein, bei Garcia Rodriguez Patient eine partielle.

Um die Effizienz der Gabe von Thymushormonen beim SCID zu beurteilen, sind weitere Versuche an größeren Patientenkollektiven notwendig. Rein theoretisch könnte die Thymosingabe jedoch nur dann eine Verbesserung der Immunfunktion mit sich bringen, wenn Stammzellen und Vorläuferzellen vorhanden sind und der Defekt des Thymus in einer mangelnden Sekretion von Thymushormonen besteht.

Thymushormontherapie beim Di-George-Syndrom

Beim Di-George-Syndrom scheint die Thymosintherapie eine mögliche Alternative zur Thymustransplantation zu sein, da die Rekonstitution mittels Thymustransplantation ebenfalls zumindest teilweise über humorale Thymushormone abzulaufen scheint. Für diese These sprechen die Versuche,den Thymus in "millipore" Diffusionskammern zu transplantieren. (242, 78, 83)

Nach erfolgloser Transplantation dreier Thymustransplantate hatten Astaldi et al. mit einer Thymosintherapie größeren Erfolg. (19) Sie konnten die Immunfunktion des Di-George-Syndrom Patienten wiederherstellen und eine klinische Besserung seines Zustandes erreichen.

1979 berichteten Bamzai et al. von einer vorübergehenden Immunrekonstitution und einer leichten Besserung des klinischen Zustandes. (31, 32)

Barret, Wara et al. berichteten 1980 über vier Di-George-Patienten, die sie mit Thymosin Fraktion 5 behandelt hatten. (33, 268, 269) Die Dosis lag für ein bis zwei Wochen bei einem mg pro kg und Tag und anschließend bei einem mg pro kg Körpergewicht und Woche. Drei der Patienten konnten immunologisch wiederhergestellt werden, während ein Patient nicht auf die Therapie ansprach.
Einen weiteren Erfolg publizierten Aiuti et al. 1980 mit der

Gabe von Thymopoetin-pentapeptiden. (6) Leider wurde die klinische Besserung, die mit der immunologischen Rekonstitution konform ging, durch einen angeborenen Herzfehler überschattet. Der Patient starb bald darauf an Herzversagen.

Ein weiterer erfolgreicher Fall wurde von Griscelli et al. berichtet, dessen Patient nach dreimonatiger Thymosintherapie eine Wiederherstellung der Immunfunktion und eine Verbesserung des klinischen Zustandes erlangte. (108)

Diese Ergebnisse beim Di-George-Syndrom zeigen den Wert dieser Therapie. Die Erfolge mit fetaler Thymustransplantation scheinen jedoch länger anhaltend zu sein.
Dies könnte man damit erklären, daß der fetale Thymus eine größere Zahl von Thymushormonen bereitstellt, während das Thymosin oder ein anderes Thymushormon nur einen Teil aus der Vielzahl der Thymushormone darstellt. Weiter könnte durch die Transplantation von fetalem Thymus eine längere Stimulation mit Thymushormonen erzielt werden.

Thymushormone bei T-Zell-Defekten

Bei Goldstein et al. wurden 1976 einige Versuche der Thymosintherapie bei T-Zell-Defekt-Patienten erwähnt. (108):
August et al. mußten wegen allergischer Reaktionen an der Injektionsstelle die Thymosinbehandlung absetzen. Goldman et al. hatten nach Thymosintherapie bei ihrem Patienten nur einen leichten Anstieg der T-Lymphozyten zu verzeichnen.
Hill et al. konnten ebenfalls einen Anstieg der T-Lymphozyten beobachten. Reid et al. konnten einen Anstieg der E-Rosetten bildenden Zellen sowie positive Hautreaktionen auf Candida, Tetanus- und Diphterietoxoid finden. Die Lymphopenie blieb jedoch bestehen (alle in 108).

Bei T-Zell-Defekten mit chronischer mukokutaner Candidiasis sind Ergebnisse von Wara et al. bekannt. (268) Vier Kinder mit chronischer mukokutaner Candidiasis wurden mit Thymosin Fraktion 5 behandelt; drei der Patienten zeigten keinen eindeutigen positiven Effekt, während ein Patient eine vorübergehende Besserung seines Gesundheitszustandes und einen Anstieg der Lymphozytenreaktion in der gemischten Lymphozyten-

reaktion zeigte. Dieser Fall steht im Widerspruch zu den Untersuchungen von Akhter et al., die bei in vitro Versuchen gefunden hatten, daß Thymosin die Lymphozytenreaktion von Patienten mit chronischer mukokutaner Candidiasis auf Candida-Stimulation nicht signifikant steigerte.(7)
Akhter et al. schlossen daraus auf die Ineffektivität einer Thymosintherapie bei diesen Patienten.

Aiuti et al. berichteten 1979 über acht mit Thymostimulin behandelte Patienten mit T-Zell-Defekt. (5)
Davon zeigten fünf Patienten eine länger anhaltende Rekonstitution der zellulären Immunfunktion und drei Patienten eine vorübergehende Besserung. Nur bei zwei Patienten konnte kaum eine klinische Besserung beobachtet werden.

Thymushormone beim Nezelof-Syndrom
Ammann et al. berichteten 1977 über zwei Patienten mit Nezelof-Syndrom, die mit Thymosin behandelt wurden. (15, 108, 265, 268, 269) Ein Patient zeigte eine immunologische Rekonstitution und eine klinische Besserung, der andere Patient konnte nicht ausgewertet werden, da die Therapiedauer zu kurz war. (15, 265, 268, 269)

Thymushormone bei Ataxia teleangiectatica
Waldmann et al. beschrieben vier Fälle von Ataxia teleangiectatica, bei denen eine Thymosintherapie durchgeführt wurde (260, 268, 269). Die Thymosingabe führte bei drei Patienten zu einem klinischen Erfolg. Bei zwei Patienten stiegen die T-Lymphozyten an, und bei einem weiteren Fall kam es zu einer Verzehnfachung der Werte für MLC und Mitogenstimulation. Der neurologische Status der Patienten verbesserte sich allerdings nicht. Ein Patient starb an "Burkitts Lymphoma".

Zwei weitere Fälle wrden von Handzel et al. berichtet. Sie verabreichten "Thymic humoral factor", der bei einem Patienten zu einer Besserung führte. (126)

Aleksandrowicz et al. beschrieben einen Patienten, dessen T-Lymphozytenzahl infolge Anwendung des Thymusfaktors TFX anstieg. (8)

Thymushormone beim Wiskott-Aldrich-Syndrom

Beim Wiskott-Aldrich-Syndrom sind insgesamt fünf Patienten berichtet worden, die auf eine Thymosintherapie ansprachen. (5, 8, 15, 268, 269)

Die immunologische Besserung im Fall von Aiuti et al. war vorübergehender Natur. (5) Der von Ammann et al. publizierte Fall zeigte eine sehr positive Reaktion: einen Anstieg der absoluten Lymphozytenzahl und der T-Zellen sowie eine gesteigerte Reaktion in der gemischten Lymphozytenkultur. Klinisch äußerte sich der Erfolg in einer geringen Infektanfälligkeit. (15)

Ein Patient von Aleksandrowicz et al. zeigte infolge von Thymusfaktor TFX einen Anstieg der T-Lymphozyten, des Gammaglobulinspiegels sowie der Thrombozyten. (8)

Überblick

Diese Erfahrungen mit Thymushormonen (insbesondere Thymosin) bei primären Immundefekten zeigen, daß Thymushormone durchaus nützliche Therapeutika darstellen.

Die oben aufgeführten Berichte sind oft widersprüchlich. Manche Immundefekte scheinen mehr, manche weniger auf eine Thymosintherapie anzusprechen. Um aber klarere Indikationen für den Einsatz von Thymushormonen zu stellen, sind weitere Erfahrungen an einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

4.2. Transferfaktor

Neben der Therapie mit Thymushormonen sind auch in der Therapie mit Transferfaktor bei primären Immundefekten klinische Erfahrungen vorhanden. Die Ursprünge der Transferfaktortherapie liegen Mitte der fünfziger Jahre. Lawrence berichtete 1954, daß mittels eines Zellextraktes aus Lymphozyten eines tuberkulinpositiven Menschen die Immunreaktion vom verzögerten Typ auf einen tuberkulinnegativen übertragen werden konnte. (178) Die durch Dialyse von Leukozyten-

extrakten erhaltene Substanz nannte er Transferfaktor. (TF)

Wenn auch die Natur des TF's nicht völlig geklärt ist, so kennt man doch einige Eigenschaften: Es handelt sich um ein Gemisch von wasserlöslichen, dialysierbaren Polypeptiden und Oligonukleotiden mit einem Molekulargewicht zwischen 700 und 5000 Dalton. TF enthält keine Immunglobuline, ist nicht immunogen und soll die zelluläre Immunantwort antigenspezifisch übertragen können.
Es können also zelluläre Immunfunktionen, die beim Spender vorhanden sind, auf andere Patienten übertragen werden. Zahlreiche Untersuchungen scheinen zu zeigen, daß die TF-Therapie bei primären Immundefekten nur dann sinnvoll ist, wenn postthymische, d.h. schon fast funktionsfähige Lymphozyten vorhanden sind. (13)
Dies würde die Mißerfolge bei kombinierten Immundefekten, bei denen der Defekt meist schon auf einer früheren Ebene liegt, erklären.

Transferfaktor beim SCID

Beim klassischen SCID wurden mit alleiniger Transferfaktortherapie kaum Erfolge berichtet. (12, 90, 118)
Bei einem von Gelfand et al. berichteten Patienten entstand nach TF-Gabe eine polyklonale Gammopathie.
Immunologische Verbesserungen nach TF-Gabe berichteten Pirofsky et al. (zwei Patienten), Hitzig et al. (ein Patient), Mogerman et al. (ein Patient), Montgomery et al. (ein Patient). Bei fünf dieser Patienten trat zumindest eine vorübergehende Verbesserung des klinischen Zustandes auf. (zusammengefaßt bei Hitzig et al.; 138)

Transferfaktor beim Nezelof-Syndrom

Bei Patienten, die dem von Nezelof 1964 beschriebenen Fall ähneln, berichteten Ammann et al. eine klinische Besserung bei zwei von drei Patienten infolge alleiniger Therapie mit TF. Bei der Kombination von TF mit fetalen Thymustransplantaten berichteten sie zwei erfolgreiche immunologische Rekonstitutionen. (14)

Ballow et al. berichteten nur von einem vorübergehenden Effekt von TF auf die Immunfunktion eines Nezelof Patienten. (26, 27, 28)
Pachmann et al., Lawlor et al. und Wybran et al. hingegen berichteten, daß TF-Therapie bei Kindern mit Thymusdysplasie mit Immunglobulinsynthese keinen Erfolg brachte. (138, 177, 211)
Strauss et al. berichteten einen Fehlschlag bei einem Patienten mit kombiniertem Immundefekt. (245)

Transferfaktor bei T-Zell-Defekt
Versuche mit TF beim schweren T-Zell-Defekt verliefen ebenfalls unterschiedlich. Valdimarsson et al. sowie Göring et al. berichteten über eine Rekonstruktion der zellulären Immunfunktion, während Kirkpatrick et al. von fünf erfolglos behandelten Patienten berichten. (105, 169, 259)

Transferfaktor beim Wikott-Aldrich-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, chronischer mukokutaner Candidiasis
Mit Erfolg eingesetzt wurde die TF-Therapie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom und bei chronischer mukokutaner Candidiasis, mit teilweisem Erfolg bei Ataxia teleangiectatica. (39, 126, 138)
Über die TF-Therapie bei diesen Patienten existieren viele Fallberichte, die den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden. Es wird daher auf Zusammenfassungen dieser Berichte verwiesen. (39, 80, 116, 172, 240, 241)

5. Zusammenfassung

Schwerer kombinierter Immundefekt
Beim derzeitigen Stand der Wissenschaft erfordert die Therapie des Schweren kombinierten Immundefekts das Ersetzen nicht vorhandener bzw. immunologischer inkompetenter Zellen durch gesunde, kompetente Zellen.
Bei Patienten, die im Besitz von lymphoiden Vorläuferzellen

sind, kann der Defekt ebenfalls durch einen induktiven Einfluß des Transplantats auf diese Zellen behoben werden.
Das Mittel der Wahl stellt die histokompatible Knochenmarkstransplantation dar (167); insbesondere die Transplantation von Knochenmark eines HLA- und MLC-kompatiblen Spenders.
Doch leider sind meist keine histokompatiblen Spender verfügbar. In diesen Fällen ist dann eine Transplantation von fetalen immunkompetenten Zellen wie fetalen Thymus- und Leberzellen oder kultiviertem Thymus indiziert:

Transplantation von fetalem Thymus (Gruppe I)
Die Ergebnisse mit der Transplantation von fetalem Thymus wurden in Kapitel 3.4. diskutiert.
In nur 18,5 Ges % der Fälle trat eine lang andauernde, vollständige Rekonstitution ein; sie war immer von einem "Take" des Transplantates und einem Lymphozytenchimärismus abhängig. Die Chimäre war bis auf einen Fall immer mit einer GVH-Reaktion assoziiert, die in drei Fällen schwerer Natur war.

Eine vollständige B-Zell-Rekonstitution wurde nie erreicht. Immer waren zusätzliche Gammaglobulininjektionen von nöten.
In Bezug auf die Erfolgswahrscheinlichkeit einer vollständigen immunologischen Rekonstitution scheint uns die Transplantation von fetalem Thymusgewebe allein beim SCID nicht von besonderem Nutzen. Sie sollte nach Möglichkeit der Behandlung des Di-George-Syndroms vorbehalten werden.
Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 25,9 Ges %.
Sollte dennoch eine solche Transplantation durchgeführt werden, sind die unter 3.4.3. genannten Punkte zu beachten.

Transplantation von fetaler Leber (Gruppe III)
Die fetale Leber wird als Quelle für lymphoide Stammzellen bzw. lymphoide Vorläuferzellen in den immundefizienten Wirtsorganismus transplantiert.
Eine immunologische Rekonstitution mittels der Transplantation von fetaler Leber kann, wie bei der Transplantation von fetalem Thymus, nur durch einen "Take" des Transplantates erfolgen.
Eine GVH-Reaktion ist ab einem fetalen Alter des Transplan-

tats von 4,5 Wochen nicht auszuschließen. (190)
In 25 Ges % der Fälle trat eine vollständige Rekonstitution der T-Zell-Funktion ein und in weiteren 25 Ges % eine partielle. Eine Rekonstitution der humoralen Immunfunktion wurde in einem Fall vollständig (45), in 25 Ges % der Fälle partiell wiederhergestellt.
Die Transplantation von fetaler Leber hat also grundsätzlich die Fähigkeit, die T-Zell-Funktion vollständig und die B-Zell-Funktion zumindest teilweise wiederherzustellen.
Im Gegensatz dazu steht leider meist der klinisch letale Verlauf der Krankheit. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 31,25 Ges %. Bei der Transplantation sollte auf das fetale Alter und die Frische der Zellen besonders geachtet werden.

Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus (Gruppe IV)
Die Zahl der Patienten, die sowohl mit fetalem Thymus als auch mit fetaler Leber transplantiert wurden, ist relativ groß. Eine Rekonstitution der zellulären Immunfunktion wurde in 14,8 Ges % und eine partielle in 25,9 Ges % der Fälle erreicht. Eine Wiederherstellung der humoralen Immunität erfolgte in 7,4 Ges % der Fälle; eine partielle bei 25,9 Ges %.

In Bezug auf diese Daten scheint die Kombination der beiden fetalen Gewebe keine besseren Ergebnisse zu bringen. Es ist aber zu bedenken, daß die bewußte Kombination der beiden Gewebe erst ungefähr ab 1975/76 angewandt wurde. Errechnet man den Prozentsatz der Erfolge ab diesem Datum, so sieht die Bilanz schon weitaus günstiger aus:
Vollständige T-Zell-Rekonstitution in 26,7 Ges %, partielle in 33,3 Ges %; B-Zell-Rekonstruktion in 13,3 Ges % und eine partielle B-Zell-Rekonstitution in 40 Ges % der Fälle.
Wir glauben daher, daß die Kombination von fetaler Leber und fetalem Thymus günstigere Ergebnisse liefern kann als die Transplantation von fetalem Thymus und fetaler Leber allein. Doch auch hier steht der erfolgreichen immunologischen Rekonstitution die hohe Letalitätsrate der Patienten gegenüber. (Ein-Jahres-Überlebensrate 44,4 Ges %)

Transplantation von kultiviertem Thymusepithel (Gruppe II)

Die Bilanz der publizierten Fälle, die mit kultiviertem Thymusepithel transplantiert wurden, erscheint überaus positiv. In 92,3 Ges % der Patienten wurde eine partielle T-Zell-Rekonstitution erreicht.

In 15,4 Ges % war die B-Zell-Rekonstitution nach einem Thymusepitheltransplantat vollständig und in 46,2 Ges % partiell. Es muß jedoch hinzugefügt werden, daß die Berichte verschiedener Autoren über nicht veröffentlichte Versuche mit Thymusepithel recht widersprüchlich sind. Hong et al. berichten über zahlreiche Erfolge (146), während Gelfand et al. von über 20 Mißerfolgen berichteten. (205)

Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 38,5 Ges %.

Erst ein größeres mit kultiviertem Thymusepithel behandeltes Patientenkollektiv wird über die wirkliche Fähigkeit des Thymusepithels bei der immunologischen Rekonstitution Klarheit bringen können. Schon jetzt aber steht fest, daß der Thymusepitheltransplantation insbesondere dann, wenn bei SCID-Patienten ein Defekt des Thymus vorliegt, aber lymphoide Vorläuferzellen vorhanden sind, besondere Bedeutung zukommt.

Thymushormone, Transferfaktor

Die Anwendung von Thymosin oder anderen Thymushormonen, sowie von Transferfaktor kommt als alleiniges Therapiemittel beim SCID keine große Bedeutung zu. (s. 3.9.4.)

Insbesondere Transferfaktor scheint aber einen positiven Effekt auf die immunologische Rekonstitution bei fetalen Thymustransplantaten auszuüben. (119, 222, 262)

Di-George-Syndrom (Gruppe V)

Transplantation von fetalem Thymus

In sieben der neun publizierten Fälle fand eine immunologische Rekonstitution mit Besserung des klinischen Gesundheitszustandes statt. Bei der Thymushypoplasie fand in keinem Fall ein "Take" der Lymphozyten statt. Die immunologische Rekonstruktion kann also allein durch den induktiven Einfluß des Transplantates wiederhergestellt werden.

Für dieses Krankheitsbild scheint die Transplantation von fetalem Thymus das Mittel der Wahl zu sein. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug in dieser Gruppe 66,6 Ges %.
Weitere Versuche wurden mit kultiviertem Thymusepithel (35) und mit fetalem Thymus in "millipore" Diffusionskammern unternommen. (89) Auch diese Möglichkeiten scheinen eine Rekonstitution der Immunität bewerkstelligen zu können. Insbesondere der Erfolg mit fetalem Thymus in einer Diffusionskammer deutet auf eine humorale Wirkung des Thymustransplantates hin.

Thymushormone, Thymosin

Die Gabe von Thymosin führte in einigen Fällen des Di-George-Syndroms zu Besserungen der defekten zellulären Immunfunktion. Das Thymosin scheint aber der Transplantation von fetalem Thymus unterlegen zu sein, da es ja nur einen Teil der Thymushormone darstellt.

Tabelle 3
Charakteristika der immunologischen Rekonstitution nach Transplantation immunologisch kompetenter Zellen. (ohne Knochenmarkszellen)

	"Schweres kombiniertes Immundefektsyndrom"				Di-George-Syndrom
Charakteristika	ThmyusTr (fetal)	kultivierte ThymusTr	LeberTr (fetal)	Kombination LeberTr und ThymusTr (fetal)	ThymusTr (fetal)
Mechanismus der Rekonstitution	Zelluläre Repopulation	Thymus-Induktor Substanz (humoral o.d. Zellkontakt)	Zelluläre Repopulation	Zelluläre Repopulation	Thymus-Induktor Substanz (humoral o. durch Zellkontakt)
Chimärismus	ja	nein	ja	ja	nein
GVH-Reaktion	ja	nein	ja	ja	nein
Dauer der Rekonstitution	lang anhaltend	lang anhaltend, oft jedoch vorübergehend	lang anhaltend	lang anhaltend	lang anhaltend
Zeit zwischen Transplantation und Eintritt der immunologischen Rekonstitution	Wochen-Monate	Tage-Wochen	Wochen-Monate	Wochen-Monate (oft früher als bei LeberTr allein)	Stunden-Tage
Anstieg der Lymphozyten	ja	ja	ja	ja	ja
T-Zell-Funktion					
Anstieg der T-Lymphozyten	ja	ja	ja	ja	ja
Anstieg der Reaktivität auf PHA/ in der MLC Reaktion	ja	ja	ja	ja	ja
B-Zell-Funktion					
Immunoglobulin und oder spezifische Antikörperbildung	nein	ja (partiell)	ja (partiell)	ja (partiell)	(ja)

6. Literatur

1 Ackeret, C., Plüss, H.J., and Hitzig, W.H.: Hereditary severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. Pediatr.Res. 10, 67 (1976)

2 Aiuti, F., Businco, L., and Gatti, R. A.: Reconstitution of T-cell disorders following thymus transplantation; in Immunodeficiency in man and animals. Bergsma, Good, Finstad and Paul. 370 (Sinauer, Sunderland 1975)

3 Aiuti, F., Businco, L., Griscelli, C. Touraine, J., and Webster, A.D.B.: Improvements in methods for identifying patients with severe combined immunodeficiency and related syndromes. Z.Immun.-Forsch. 153, 95-106 (1977)

4 Aiuti, F., Businco, L., Fiorilli, M., De Martino, M., Vierucci, A.: Fetal liver transplantation in two infants with severe combined immunodeficiency. Transplant. Proc. 11, 230-234 (1979)

5 Aiuti, F.; Ammirati, P.; Fiorilli, M., D'Amelio, R., Franchi, F., Calvani, M., Businco, L.: Immunologic and clinical investigation on a bovine thymic extract. Therapeutic applications in primary immunodeficiency. Pediatr.Res. 13, 797-802 (1979)

6 Aiuti, F., Businco, L., Rossi, P., Quinti, I.: Response to thymopoietin pentapeptide in patient with Di George syndrome. Lancet 1, 91 (1980)

7 Akhter, J., Merker, R.I., Rieger, C.H.L., and Rothberg, R.M.: Effect of thymosin on lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis and endocrinopathies. J. Allergy Clin.Immunol. 65, 34-40 (1980)

8 Aleksandrowz, J., Skotnicki, A.B.: The role of the thymus and thymic humoral factors in immunotherapy of aplastic and proliferative diseases of the hemopoietic system. Acta.Med.Pol. 17, 1 (1976)

9 Allibone, E.C., Goldie, W., and Marmion, B.P.: Pneumocystis carinii pneumonia and progressive vaccinia in siblings. Arch.Dis.Child. 39, 26-34 (1964)

10 Alonso, K., Dew, J.M., and Starke, W.R.: Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis (reticular dysgenesis). Arch.Path. 94, 179 (1972)

11 Ammann, A.J. and Hong, R.: Cellular immunodeficiency disorders; in Immunologic disorders in infants and children. Stiehm, E.R., Fulginiti, V.A. 236-272 (Saunders, Philadelphia 1973)

12 Ammann, A.J., Wara, D.W., Salmon, S., and Perkins, H.: Thymus transplantation. Permanent reconstitution of cellular immunity in a patient with sex-linked combined immunodeficiency. N.Engl.J.Med. 289, 5 (1973)

13 Ammann, A.J., Wara, D.W., Salmon, S.: Transfer factor therapy in patients with deficient cell-mediated immunity and deficient antibody-mediated immunity. Cell. Immunol. 12, 94-101 (1974)

14 Ammann, A.J., Wara, D.W., Doyle, N.E., Golbus, M.S.: Thymus transplantation in patients with thymic hypoplasia and abnormal immunoglobulin synthesis. Transplantation 20, 457-466 (1975)

15 Ammann, A.J., Wara, D.W.: In vitro and in vivo effect of thymosin versus fetal thymus transplantation on cellular function in primary immunodeficiency disease; in Control of neoplasia by modulation of the immune system. Chirigos, M.A. 315 (Raven Press New York 1977)

16 Ammann, A.J.: Immunological aberrations in purine nucleoside phosphorylase deficiencies. Ciba Found. Symp. (68), 55-75 (1978)

17 Ammann, A.J., Wara, D.W., Allen, T.: Immunotherapy and immunopathologic studies in a patient with nucleoside phosphorylase deficiency. Clin.Immunol.Immunopathol. 10, 262-269 (1978)

18 Astaldi, A., Astaldi, G.C.B., Wijermans, P., Groenewoud, M., Schellekens, P.T.A., Eijsvoogel, P.: Thymosininduced human serum factor increasing cyclic AMP. J.Immunol. 119, 1106-1108 (1977)

19 Astaldi, A., Astaldi, G.C.B., Wijermans, P., Dagna-Bricarelli, F., Kater, L., Stoop, J.W., Vossen, J.M.: Experiences with thymosin in primary immunodeficiency disease. Cancer Treat. Rep. 62, 1779-1785 (1978)

20 August, C.S., Rosen, F.S., Filler, R.M., Janeway, C.A., Markowski, A., and Kay, H.E.M.: Implantation of a foetal thymus restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (Di-George-syndrome) Lancet 2, 1210-1214 (1968)

21 August, C.S., Berkel, A.I., Levey, R.H., Rosen, F.S., Kay, H.E.M.: Establishment of immunological competence in a child with congenital thymic aplasia by a graft of fetal thymus. Lancet 1, 1080-1083 (1970)

22 Bach, F.H., Voynow, N.K.: One way stimulation in mixed leukocyte cultures. Science 153, 545 (1966)

23 Bach, J.F.: Target cell of thymic hormone. Lancet 1, 1320 (1973)

24 Bach, J.F.: Thymic hormones - from myth to facts. Clin.Immunol. Immunopath. 5, 171 (1976)

25 Bach, J.F., Dardenne, M., Lesavre, Ph., Lefrancier, P., and Choay, J.: The clinical use of thymic factors in immunodeficiency diseases; in Primary immunodeficiencies INSERM Symp.No. 16, 455-464 (1980)

26 Ballow, M., Good, R.A.: Transfer factor therapy in a patient with an isolated T-cell deficiency; in Ascher M.S., Gottlieb, A.A., Kirkpatrick, C.H.: Transfer factor. Basic properties and clinical applications. 623-527 (Academic Press New York 1973)

27 Ballow, M., and Good, R.A.: Report of a patient with T-cell deficiency and normal B-cell function. A new immunodeficiency disease with response to transfer-factor. Cell.Immunol. 19, 219 (1975)

28 Ballow, M., Dupont, B., Hansen, J.A., and Good, R.A.: Transfer factor therapy: Evidence for nonspecificity. Birth defects: Original Article Series, XI, 457 (1975)

29 Ballow, M, and Hyman, L.R.: Combination immunotherapy in chronic mucocutaneous candidiasis. Synergism between transfer factor and fetal thymus tissue. Clin.Immunol.Immunopath. 8, 504-512 (1977)

30 Ballow, M., McLean, R.H., Damjanov, J., Lowenstein, M., Zimmermann, A.: Transfer factor, autoimmunity and T-cell immunodeficiencies; in Immune regulators in transfer factor.3rd Int.Symp. on transfer factor, Wadley Inst.Molec.Med. 731-735 (Academic Press New York 1979)

31 Bamzai, A.K., Kretschmer, R.R., Rothberg, R.M., Gotoff, S.P.: Thymosin treatment of Di George syndrome. Pediatr. Res. 12, 477 (1978)

32 Bamzai, A.K., Kretschmer, R.R., Rothberg, R.M., Gotoff, S.P.: Thymosin induced leucocyte histamine release reaction in an infant with Di George syndrome. Clin.Immunol.Immunopath. 14, 70-76 (1979)

33 Barret, D.J., Cowan, M.J., Guenther, D., Ammann, A.J., Wara, D.W.: Thymosin effect in patients with Di George syndrome. Pediatr.Res. 12, 477 (1978)

34 Barrett, D.J., Wara, D.W., Ammann, A.J., and Cowan, M.J.: Thymosin therapy in the Di George syndrome. J.Pediatr. 97, 66 (1980)

35 Beard, J., Robertson, E., Thong, Y.H.: Para-influenza pneumonia in Di George. Acta Paediatr.Scand. 69, 403-406 (1980)

36 Bekkum, D.W.van: Use and abuse of hemopoietic cell grafts in immune deficiency diseases. Transplant. Rev. 9, 3-53 (1972)

37 Bellanti, J.A., Steele, R.W., Thong, Y.H.: Letter: Use of thymus in millipore chambers for immunologic reconstitution. N.Engl.J.Med. 289, 982-983 (1973)

38 Belohradsky, B.H.: Behandlung von Immundefekten bei Kindern. Dtsch.Med.Wochenschr. 100, 1711-1712 (1975)

39 Berkel, A.I., Ersoy, F., Epstein, L.B., Spitler, L.E.: Transfer factor therapy in ataxia-telangiectasia: a 3 year follow-up; in Immune regulators in transfer factor. 3rd Int. Symp. on transfer factor. Khan, A., Kirkpatrick, Ch., 571-579 (Academic press New York 1979)

40 Bétend, B., Touraine, J.L., Hermier, M., Fran'cois, R.: Reconstitution d'un d'efficit immunitaire mixte et grave, par greffe de foie et de thymus foetaux. Arch.Fr.Pediatr. 36, 995-1005 (1979)

41 Bethenod, M., Nivelon, J.L., Gilly, J., Pouillaude, J.M.: Un nouveau cas d'aplasie lympho-plasmocytaire avec agammaglobulinémie et pneumonie a "Pneumocystis Carinii" echec d'une greffe de thymus. Pédiatrie 21, 87-94 (1966)

42 Biggar, W.D., Park, B.H., Good, R.A.: Immunologic reconstitution. Annu.Rev.Med. 24, 135-144 (1973)

43 Biggar, W.D., Park, B.H., Stutman, O., Gajl-Peczalska, K., and Good, R.A.: Fetal thymus transplantation: Experimental und clinical observations. Birth defects, Original Article Series, 11, 361-366 (1975)

44 Bone Marrow Transplant Registry of the ACS/NIH: Report from the ACS/NIH Bone marrow transplant registry Exp. Hemat. 3, 149-155 (1975)

45 Bortin, M.M., Rimm, A.A.: Severe combined immunodeficiency disease. Characterization of the disease and results of transplantation. JAMA 238, 591-600 (1977)

46 Borzy, M.S., Hong, R.S., Horowitz, S.D., Gilbert, E., Kaufman, D., Demendonca, W., Oxelius, V.A., Dictor, M., Pachman, L.: Fatal lymphoma after transplantation of cultured thymus in children with combined immunodeficiency disease. N.Engl.J.Med. 301, 565-568 (1979)

47 Breton, A., Walbaum, R., Boniface, L., Goudemand, M., et Dupont, A.: Lymphocytophtisie avec dysgammaglobuline chez un nourrison. Arch.fr.Pédiat. 20, 131 (1963)

48 Buckley, R.H., Kremer, W.B., Rowlands, D.T., Huntley, C.C., Amos, D., Huang, A.T.: Lymphopenic immunologic deficiency in identical twins: lymphocyte allografting and graft versus host disease following treatment with albumin gradient separated paternal bone marrow cells. Clin.Exp.Immunol. 9, 289-304 (1971)

49 Buckley, R.H.: Reconstitution: Grafting of bone marrow and thymus; in Progress in immunology. Amos, D.B. 1061 (Academic Press New York 1971)

50 Buckley, R.H., Amos, D.B., Kremer, W.B., Stickel, D.L.: Incompatible bone-marrow transplantation in lymphopenic immunologic deficiency. Circumvention of fatal graft-versus-host disease by immunologic enhancement. N.Engl.J.Med. 285, 1035-1042 (1971)

51 Buckley, R.H.: Bone marrow and thymus transplantation in ataxia-telangiectasia. Birth Defects, Original Article Series, 11, 421-424 (1975)

52 Buckley, R.H., Whisnant, K.J., Schiff, R.I., Gilbertsen, R.B., Huang, A.T., Platt, M.S.: Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver cells. N.Engl.J.Med. 294, 1076-1081 (1976)

53 Buckley, R.H., Gilbertsen, R.B., Schiff, R.J.: Heterogeneity of lymphocyte subpopulations in severe combined immunodeficiency. J.Clin.Invest. 58, 130 (1976)

54 Buckley, R.H.: Immunoreconstitution. Pediatr.Clin. North.Am. 24, 313-328 (1977)

55 Businco, L., Rezza, E., Giunchi, G., Aiuti, F.: Thymus transplantation. Reconstitution of cellular immunity in a four-year-old patient with T-cell deficiency. Clin.Exp.Immunol. 21, 32-38 (1975)

56 Chess, L., MacDermott, R.P., and Schlossman, S.F.: Immunologic functions of isolated human lymphocyte subpopulations. I. Quantitative isolation of human T and B cells and response to mitogens, J.Immun. 113, 1113 (1974)

57 Cleveland, W.W., Fogel, B.J., and Kay, H.E.: Implant of fetal thymus in an infant with the III-IV pharyngeal pouch syndrome. J.Clin.Invest. 47, 20a (1968)

58 Cleveland, W.W., Fogel, B.J., Brown, W.T., and Kay, H.E.M.: Foetal thymic transplant in a case of Di George's syndrome. Lancet 2, 1214 (1968)

59 Cleveland, W.W.: Immunologic reconstitution in the Di George syndrome by fetal thymic transplant. Birth Defects, Original Article Series, 11, 352- 356 (1975)

60 Cleveland, W.W., and Glade, Ph.R.: The first thymic transplant: A progress report. Pediatr.Res. 10, 384 (1976)

61 Cole, R.B., Sousa, A., Good, R.A., Gatti, R.A., and Hoyer, J.R.: Lymphopenic agammaglobulinemia (Swiss type) in Chicago. Amer.J.Dis.Child. 118, 748-758 (1969)

62 Cooper, M.D., Faulk, W.P., Fudenberg, H.H., Good, R.A., Hitzig, W., Kunkel, H.G., Rosen, F.S., Seligmann, M., Soothill, J.F., and Wedkgewood, R.J.: Classification of primary immunodeficiencies N.Engl.J. Med. 288, 966 (1973)

63 Cooper, M.D., Keightley, R.G., Wu, L.Y., Lawton, A.R.: Developmental defects of T and B cell lines in humans. Transplant.Rev. 16, 51-84 (1973)

64 Cooper, M.D., and Lawton, A.R.: B-cell generation and maturation; in Progress in immunology II, Vol. 5. Brent, L. and Holborow, J. 175, (North - Holland Publishing Company 1974)

65 Dias da Silva, W.: Immunprophylaxe und Immuntherapie. in Experimentelle und klinische Immunologie, Bier, O. G., Götze, D., Mota, I. Dias da Silva, W. 320 (Springer Verlag 1979)

66 Dicke, K.A., Schäfer, U.W., Bekkum, D.W. van: The use of stem cell concentrates as bone marrow grafts in combined immunodeficiency. Transplant.Proc. 5, 909-912 (1973)

67 Diehm, K., Lentner, C.: Wissenschaftliche Tabellen (Thieme Stuttgart 1975)

68 DiGeorge, A.M.: Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. Birth defects, 4, 116 (1968)

69 Dooren, L.J., Vries, M.J. de, Bekkum, D.W. van, Cleton, F.J., and de Koning, J.: Sex-linked thymic epithelial hypoplasia in two siblings. J.Pediatr. 72, 51-62 (1968)

70 Dooren, L.J.: Congenital deficiencies of the thymus dependent system of cellular immunity. Treatment by transplantation of bone-marrow or fetal tissues. Paediatr.Paedol. 7, 124-127 (1972)

71 Dooren, L.J.: Bone-marrow transplantation in combined immunodeficiency disease. Boll.Ist.Sieroter Milan. 53, 245-258 (1974)

72 Dupont, B., O'Reilly, R.J., Jersild, C., Good, R.A.: Transplantation of immunocompetent cells; in Progress in immunology II, Vol. 5, Brent, L. and Holborow, J. 203-214 (North-Holland Publishers 1974)

73 Fiorilli, M., Ammirati, P., Paganelli, R., and Aiuti, F.: Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver transplant. Report on 2 patients; in BMT in Europe. Touraine, J.L. 130-135 (1979)

74 Flad, H.D., Genscher, U., Dietrich, M, Krieger, D., Trepel, F.W., Hochapfel, G., Teller, W., Fliedner, T.M.: Immunological deficiency syndrome in nonidentical twins: Maintenance in a gnotobiotic state and attempts at treatment with transplants of bone marrow and foetal thymus. Rev.Eur.Etud.Clin.Biol. 16, 328-334 (1971)

75 Flad, H.D., Goldman, S.F., Niethammer, D., Dieterle, U., Stursberg, G., Kleihauer, E.: Lymphopoetic split chimerism in severe combined immunodeficiency after transplantation of cultured thymus epithelium. Transplantation 29, 167-169 (1980)

76 Flad, H.D., Goldmann, S.F., Niethammer, D.: Split chimerism in severe combined immunodeficiency patients lacking genotypically identical siblings; in Primary immunodeficiencies INSERM Symposium. Seligmann, M., Hitzig, W.H. 435-444 (Elsevier-North Holland Biomedical press 1980)

77 Foroozanfar, N., Yamamura, M., Watson, G., Weaver, P., Belton, E.M., Hobbs, J.R., Lawler, S.: Successful thymus graft for T-cell deficiency in a 6 year old boy. Br.Med.J. 1, 314-315 (1975)

78 Frenkel, L.D., Thong, Y.H., Steele, R.W., and Bellanti, J.A.: Familial immune deficiency and leukodystrophy: Reconstitution with fetal thymus in a millipore chamber. Pediatr.Res. 8, 413 (1974)

79 Fudenberg, H.H., Good, R.A., Goodman, H.C. et al.: Classification of the primary immunodeficiencies WHO recommendation. N.Engl.J.Med. 283, 656 (1970)

80 Fudenberg, H.H., Spitler, L.E., Levin, A.S.:Treatment of immune deficiency. Am.J.Pathol. 69, 529-536 (1972)

81 Fulginiti, V.A., Hathaway, W.E., Pearlman, D.S., Blackburn, W.R., Reiquam, C.W., Githens, J.H., Claman, H.N., Kempe, C.H.: Dissociation of delayed-hypersensitivity and antibody-synthesising capacities in man. Lancet 1, 5 (1966)

82 Gajl-Peczalska, K., Lim, S.D., Good, R.A.: B-lymphocytes in primary and secondary deficiencies of humoral immunity. Birth defects 11, 33-35 (1975)

83 Garc'ia Rodr'iguez, M.C., Gracia Bouthelier, R., Font'an Casarjego, G., Lorente Toledano, F., D'iez Pardo, J.A., Ojeda Casas, J.A., Peralta-Serrano, A.: Thymus implant in a case of Di-George syndrome (authors translation). An.Esp.Pediatr. 11, 771-776 (1978)

84 Garc'ia Rodr'iguez, M.C., Font'an, G., Alba, J., Lorente Toledano, F., Segurado, E., Garc'ia de Miguel, M.J., Ojeda, J.A.: Cellular immunodeficiency with immunoglobulins: Treatment with a thymus implant in millipore diffusion chambers. Allergol. Immunopathol. 7, 337-344 (1979)

85 Gatti, R.A., Meuwissen, H.J., Allen, H.D., Hong, R., Good, R.A.: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 2, 1366 (1968)

86 Gatti, R.A., Platt, N., Pomerance, H.H., Hong, R., Langer, L.W., Kay, H.E.M., and Good, R.A.: Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short limbed dwarfism and ectodermal dysplasia. J.Pediatr. 75, 675-684 (1969)

87 Gatti, R.A., Gershanik, J.J., Levkoff, A.H., Wertelecki, W., Good, R.A.: Di-George syndrome associated with combined immunodeficiency. Dissociation of phytohemagglutinin and mixed leukocyte culture responses. J. Pediatr. 81, 920-926 (1972)

88 Gatti, R.A., Gershanik, J.J., Levkoff, A.H., Wertelecki, W., Good, R.A.: Combined system immunodeficiency with Di George syndrome and dissociation of PHA-MLC responses. Adv.Exp.Med.Biol. 29, 327 (1973)

89 Gatti, R.A.: Transplantation of fetal thymus. Paediatrician 5, 96-104 (1976)

90 Gelfand, E.W., Baumal, R., Huber, J., Grookston, M.C., and Shumak, K.H.: Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation after transfer factor in severe combined immunodeficiency disease. N.Engl.J.Med. 289, 1385-1389 (1973)

91 Gelfand, E.W., Biggar, W.D., Orange, R.P.: Immune deficiency: Evaluation, diagnosis, and therapy. Pediatr. Clin.North.Am. 21, 745-776 (1974)

92 Gelfand, E.W., Dosch, H.M., Huber, J., and Shore, A.: In vitro and in vivo reconstitution of severe combined immunodeficiency disease (SCID). Clin.Res. 25, 258 (358A) (1977)

93 Gelfand, E.W., Dosch, H.M., and Shore, A.: The role of the thymus and thymus microenvironnement in T-cell differentiation; in Hematopoietic cell differentiation. ICN-UCLA symposia on molecular and cellular biology. Golde, D.W. 10, 277-293 (New York 1978)

94 Gelfand, E.W., Cox, D.W., Lin, M.T., Dosch, H.M.: Severe combined immune-deficiency disease in patient with $alpha_1$antitrypsin deficiency. Lancet 1, 202 (1979)

95 Gelfand, E.W., Dosch, H.M., Shore, A., Limatibul, S., and Lee, J.W.W.: Role of the thymus in human T-cell differentiation; in Biological basis of immunodeficiency. Gelfand, E.W., Dosch, H.M. 39-56 (Raven Press, New York 1980)

96 Giblett, E.R., Anderson, J.E., Cohen, I., Pollara, B.: and Meuwissen, H.J.: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet 2, 1067 (1972)

97 Giblett, E.R., Amman, A.J., Wara, D.W., Sandman, R., and Diamond, L.K.: Nucleoside-phophorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. Lancet 1, 1010-1013 (1975)

98 Githens, J.H., Muschenheim, F., Fulginiti, V.A., Robinson, A., and Kay, H.E.M.: Thymic alymphoplasia with XX/XY lymphoid chimerism secondary to probable maternal-fetal transfusion. J.Pediatr. 75, 87-94 (1969)

99 Githens, J.H., Fulginiti, V.A., Suvatte, V., Schroter, G., Hathaway, W.E., Pearlman, D.S., Kay, H.E.M., Terasaki, P.I., Hill, G.J., Kempe, C.H., Cox, S.T.: Grafting of fetal thymus and hematopoietic tissue in infants with immune deficiency syndromes. Transplantation 15, 427-434 (1973)

100 Githens, J.H.: Editorial: Immunologic reconstitution with fetal tissue. N.Engl.J.Med 294, 1116-1117 (1976)

101 Gitlin, D., Craig, J.M.: The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection. Pediatrics 32, 517-530 (1963)

102 Gitlin, D., Rosen, F.S., and Janeway, Ch.A.: The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. II. Delayed hypersensitivity and homograft survival in an child with thymic alymphoplasia. Pediatrics 33, 711-719 (1964)

103 Gitlin, D., Vawter, G., and Craig, J.: Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis. Pediatrics 33, 184 (1964)

104 Glanzmann, E., Riniker, P.: Essentielle Lymphophtise; Ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie. Ann.Paediatr. 175, 1 (1950)

105 Göring, H.D., Fiehring, Ch. und Schröder, I.: Therapeutische Effektivität von Transferfaktor aus Tonsillen bei hochgradigem isoliertem zellulären Immundefekt. Dermatol.Monatsschr. 166, 81-87 (1980)

106 Götze, D.; Transplantationsimmunologie; in Experimentelle und klinische Immunologie. Bier, O.G., Götze, D., Mota, I., Dias da Silva, W. 198-248 (Springer-Verlag 1979)

107 Goldstein, A.L., Guha, A., Zatz, M.M.: Purification and biological activity of thymosin a hormon of the thymus gland. Proc.Nat.Acad.Sci. 69, 1800 (1972)

108 Goldstein, A.L., Cohen, G.H., Rossio, J.L., Thurman, G.B., Brown, C.N., Ulrich, J.T.: Use of thymosin in the treatment of primary immunodeficiency diseases and cancer. Med.Clin.North.Am. 60, 591-606 (1976)

109 Goldstein, A.L., Thurman, G.B., Rossio, J.L., Costanzi, J.J.: Immunologic reconstitution of patients with primary immunodeficiency diseases and cancer after treatment with thymosin. Transplant.Proc. 9, 1141-1144 (1977)

110 Goldstein, A.L., Marshall, G.D., Rossio, J.L.: Thymosin therapy: Approach to immunoreconstitution in immunodeficiency diseases and cancer; in Immunotherapy of human cancer, 173-179 (Raven Press, New York 1978)

111 Goldstein, A.L., Rossio, J.L.: Thymosin for immunodeficiency diseases and cancer. Compr.Ther. 4, 49-57 (1978)

112 Good, R.A., and Bach, F.H.: Correction of SCID by fetal liver cells; in Bone marrow and thymus transplants. Good, R.A., Bach, F.H. Clin.Immunbiol. 2,98-100 (1974)

113 G'orski, A.: Transplantation of fetal liver cells. Pol.Arch.Med.Wewn. 58, 303-306 (1977)

114 Goya, N., Kodate, S., Kuroki, Y., and Sumiyoshi, A.: Influence of transplantation of thymus and spleen cells on patients with ataxia-telangiectasia; in Immunologic incompetence. Kagan,B.M. and Stiehm, E.R. 209 (Chicago 1971)

115 Greenberg, A.M., Ray, M., Tsai, Y.T.: Thymic alymphoplasia and dysgammaglobulinemia type I. J.Pediatr. 75, 95-103 (1969)

116 Griscelli, C., Revillar, J.P., Betuel, H., Herzog, C., et Touraine, J.L.: Transfer factor therapy in immunodeficiences. Biomedicine 18, 220-227 (1973)

117 Griscelli, C.: Bone marrow transplantation in combined immunodeficiency; in Immunodeficiency in man and animals, Bergsma, D., Good, R.A., Finstad, J., Paul, N.W. 426-430 (The National Foundation 1975)

118 Griscelli, C., Transfer factor therapy in immunodeficiency. Birth defects, Original Article Series XI, 462-463 (1975)

119 Griscelli, C., Durandy, A., Ballet, J.J., Prieur, A.M., Hors, J.: T- and B-cell chimerism in two patients with severe combined immunodeficiency (SCID) after transplantation. Transplant.Proc. 9, 171-175 (1977)

120 Griscelli, C.: in The pathogenesis and treatment of immunodeficiency. Horowitz, S.D., Hong, R. Monogr. Allergy 10, 117 (1977)

121 Griscelli, C., Durandy, A., Ballet, J.J., Virelizier, J.L., Daguillard, F.: Transplantation of lymphoid cells in severe combined immunodeficiency (SCID) Pathol.Biol. 26, 26 (1978)

122 Griscelli, C., Durandy, A., Virelizier, J.L., Ballet, J.J., and Daguillard, F.: Selective defect of precursor Tcells associated with apparently normal B lymphocytes in severe combined immunodeficiency disease. J.Pediatr. 93, 404-411 (1978)

123 Griscelli, C., Durandy, A., and Virelizier, J.L.: Selective defect of precursor T-cells associated with apparently normal B-lymphocytes in severe combined immunodeficiency disease; in BMT in Europe Touraine, J.L. 117-130 (Excerpta Medica 1979)

124 Griscelli, C., Durandy, A., Virelizier, J.L., Buriot, D.: Transplantation of lymphoid cells in patients with severe combined immunodeficiency (SCID); in Immunobiology of bone marrow transplantation. Thierfelder, S. 403-409 (1980)

125 Haas, R.J., Niethammer, D., Goldmann, S.F., Heit, W., Bienzle, U., Kleihauer, E.: Congenital immunodeficiency and agranulocytosis (reticular dysgenesis) Acta.Paediatr.Scand. 66, 279 (1977)

126 Handzel, Z.T., Dolfin, Z., Levin, S., Altman, Y., Hahn, T., Trainin, N., and Gadot, N.: Effect of thymic humoral factor on cellular immune functions of normal children and of pediatric patients with ataxia telangiectasia and Down's syndrome. Pediatr. Res. 13, 803-806 (1979)

127 Haneberg, B., Froland, S.S., Finne, P.H., Bakke, T., Thunold, S., Moe, P.J., Tonder, O., Solberg, C.O., Solheim, B.G., Dalen, A.: Fetal thymus transplantations in severe combined immunodeficiency. Scand.J. Immunol. 5, 917-924 (1976)

128 Harboe, M., Pande, H., Brandtzaeg, P., Tveter, K.J., Hjort, P.F.: Synthesis of donor type gamma-G-globulin following thymus transplantation in hypo-gammaglobulinaemia with severe lymphocytopenia. Scand.J.Haematol. 3, 351-374 (1966)

129 Herrod, H.G., Wheeler, W.B., Hanissian, A.S., Ochs, H.D., Willis-Carr, J. and Handorf, Ch.R.: Differentiation of lymphocyte function in vivo following transplantation of thymic epithelial monolayers. Clin.Immunol.Immunopath. 18, 322-333 (1981)

130 Hirschhorn, R.: Defects of purine metabolism in immunodeficiency diseases. Prog.Clin.Immunol. 3, 67-83 (1977)

131 Hitzig, W.H., Biro, Z., Bosch, H., Huser, H.J.: Agammaglobulinämie und Alymphozytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. Helv.paediat.Acta 13, 551 (1958)

132 Hitzig, W.H., Kay, H.E.M., Cottier, H.: Familial lymphopenia with agammaglobulinaemia. An attempt at treatment by implantation of foetal thymus. Lancet 2, 151 (1965)

133 Hitzig, W.H., Barandun, S. und Cottier, H.: Die schweizerische Form der Agammaglobulinämie. Ergebn.inn.Med. Kinderheilk. 27, 79 (1968)

134 Hitzig, W.H., Landolt, R., Müller, G., and Bodmer, P.: Heterogeneity of phenotype expression in a family with Swiss-type agammaglobulinemia. Oberservations on the acquisition of agammaglobulinemia. J.Pediatr. 78, 968 (1971)

135 Hitzig, W.H.: Therapy of immunological deficiency diseases; in Immunologic incompetence. Kagan, B.M., Stiehm, E.R. 209 (1971 Chicago)

136 Hitzig, W.H.: Rekonstitution kongenitaler Immunmangelzustände durch Transplantation immunologisch kompetenter Gewebe. Schweiz.Med.Wochenschr. 103, 1297-1298 (1973)

137 Hitzig, W.H.: Congenital thymic and lymphocytic deficiency disorders; in Immunological disorders in infants and children. Stiehm, E.R., Fulginiti, V.A. 215 (Saunders, Philadelphia 1973)

138 Hitzig, W.H. and Grob, P.J.: Therapeutic uses of transfer factor: in Progress in clinical immunology. Schwartz 2, 69 (Grune and Stratton, New York 1974)

139 Hitzig, W.H., Joller, P.W., Pluess, H.J., Seger, R.: Treatment of immunodeficiency syndromes: in Primary immunodeficiencies. Seligmann, M., Hitzig, W.H. INSERM Symp. No. 16, 401-412 (Elsevier North Holland Publishers 1980)

140 Hong, R., Kay, H.E.M., Cooper, M.D., Meuwissen, H., Allan, M.J.G., Good, R.A.: Immunological restitution in lymphopenic immunological deficiency syndrome. Lancet 1, 503-506 (1968)

141 Hong, R., Ammann, A.H., Huang, S.W., Levy, R.L., Davenport, G., Bach, M.L., Bach, F.H., Bortin, M.M., and Kay, H.E.M.: Cartilage-hair hypoplasia: effect of thymus transplants. Clin.Immunol.Immunopath. 1, 15 (1972)

142 Hong, R.: Summary of therapy in ADA deficient patients; in Combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency. A molecular defect. Meuwissen, Pickering, Pollara and Porter. 393 (Academic Press, New York 1975)

143 Hong, R.: Thymus transplants: A look for the future. Birth defects, Original Article Series XI, 357 (1975)

144 Hong, R., Horowitz, S.D.: Editorial: Thymosin therapy creates a "Hassall"? N.Engl.J.Med. 292, 104-105 (1975)

145 Hong, R., Santosham, M., Schulte-Wissermann, H., Horowitz, S.D., Hsu, S.H., Winkelstein, J.A.: Reconstitution of B and T lymphocyte function in severe combined immunodeficiency disease after transplantation with thymic epithelium. Lancet 2, 1270-1272 (1976)

146 Hong, R., Schulte-Wissermann, H., Horowitz, S., Borzy, M., Finlay, J.: Cultured thymic epithelium (CTE) in severe combined immunodeficiency. Transplant.Proc 10, 201-202 (1978)

147 Hong, R., Schulte-Wissermann, H., Horowitz, S.D.: Thymic transplantation for relief of immunodeficiency diseases. Surg.Clin.North.Am. 59, 299-312 (1979)

148 Horowitz, S.D., Hong, R.: The pathogenesis and treatment of immunodeficiency. Monogr. Allergy 10, 1-198 (1977)

149 Hutter, J.R., Jones, J.F.: Results of a thymic epithelium transplantation in Wiskott-Aldrich-syndrome. Clin.Immunol.Immunopath. 18, 121 (1981)

150 Incefy, G.S., Grimes, E., Kagan, W.A., Goldstein, G., Smithwick, E., O'Reilly, R., Good, R.A.: Heterogeneity of stem cells in severe combined immunodeficiency. Clin.Exp.Immunol 25, 462-471 (1976)

151 Incefy, G.S., Dardenne, M., Pahwa, S., Grimes, E., Pahwa, R.N., Smithwick, E., O'Reilly, R., Good, R.A.: Thymic activity in severe combined immunodeficiency diseases. Proc.Natl.Acad.Sci, 74, 1250-1253 (1977)

152 Incefy, G.S., Dardenne, M., Pahwa, S., Grimes, E., Pahwa, R., Smithwick, E., O'Reilly, R., and Good,R.A.: Thymic activity in severe combined immunodeficiency. Fed.Proc. 36, 1210 (1977)

153 Jacobs, B.B., and Huseby, R.A.: Successful growth of tumor allografts following culture explantation. Transplantation 5, 410-419 (1967)

154 Jacobs, J.C., Blanc, W.A., Capoa, A.de, Heird, W.C., McGilvray, E., Miller, O.J., Morse, J.H., Rossen, R. D., Schullinger, J.N., Walzer, R.A.: Complement deficiency and chromosomal breaks in a case of Swiss-type agammaglobulinaemia. Lancet 1, 499-503 (1968)

155 Joller, P.W., and Hitzig, W.H.: Cultured thymus epithelium transplantation in 4 children suffering from severe combined immunodeficiency (SCID). Pediatr.Res. 15, 1208 (1981)

156 Jondal, M., Holm, G., Wigzell, H.: Surface markers on human T and B lymphocytes. J.Exp.Med. 136, 207-215 (1972)

157 Jones, J.F., Sieber, O.F., Pinnas, J., Hong, R., Fulginiti, V.A.: Immunoglobulin production in severe combined immunodeficiency disease (SCID). Pediatr.Res. 11, 488 (1977)

158 Jones, J.F., Sieber, O.F., Fulginiti, V.A., Ochs, H., Schulte-Wisserman, H., and Hong, R.: Predominance of B-lymphocyte function after cultured thymus fragment therapy in severe combined immunodeficiency disease. Clin.Immunol.Immunopath. 17, 439-450 (1980)

159 Jose, D.G., Barnes, G., Rossiter, E.J., Myers, N.A., Fitzgerald, M.G.: Reconstitution of cellular immune function in a child with thymic aplasia by foetal thymus grafting. Aust.NZ.J.Med. 4, 267-273 (1974)

160 Kaufman, D.B.: Maturational effects of thymic hormones on human helper and suppressor T cells: effects of FTS and thymosin. Clin.Exp.Immunol. 34, 722-727 (1980)

161 Kay, H.E.M.: Concepts of cellular deficiency and replacement therapy in immune deficiency. Birth defects 4, 168-172 (1968)

162 Kay, H.E.M., Soothill, J.F.: Transplanting the thymus. Lancet 1, 571 (1969)

163 Kay, H.E.M.: Foetal thymus transplants in man; in Ontogenity of acquired immunity. Porter, R., Knigth, J. Ciba Found.Symp. 249-254 (Elsevier/North Holland 1972)

164 Keightley, R.G., Lawton, A.R., Wu, L.Y.F., Cooper, M. D.: Correction of combined immunodeficiency by fetal liver transplantation in a patient with Adenosine deaminase deficiency; in Combined immunodeficiency disease and ADA-deficiency. Meuwissen, Pickering, Pollara, Porter. 213-217 (New York 1975)

165 Keightley, R.G., Lawton, A.R., Wu, L.Y.F., Cooper, M. D.: Differentiation of fetal liver stem cells along lymphocyte lines in an infant with combined immunodeficiency disease (CID). Exp.Hematol. 1, 253 (1975)

166 Keightley, R.G., Lawton,A.R.,Cooper, M.D., Yunis, E. J.: Successful fetal liver transplantation in a child with severe combined immunodeficiency. Lancet 2, 850-853 (1975)

167 Kenny, A.B., and Hitzig, W.H.: Bone marrow transplantation. Eur.J.Pediatr. 131, 155-177 (1979)

168 Kirkpatrick, C.H., Rich, R.R., Bennett, J.E.: Chronic mucocutaneous candidiasis: Model-Building in cellular immunity. Ann.Intern.Med. 74, 955 (1971)

169 Kirkpatrick, C.H.: Restoration of cell-mediated immune responses with transfer factor. Birth defects. Original Article Series XI, 441 (1975)

170 Kirkpatrick, C.H.: Effects of fetal thymus transplantation on defective cellular immunity. Birth defects. Original Article Series XI, 367-369

171 Kirkpatrick, C.H., Ottenson, E.A., Smith, T.K., Wells, S.A., Burdick, J.F.: Reconstitution of defective cellular immunity with foetal thymus and dialysable transfer factor. Long-term studies in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. Clin.Exp.Immunol. 23, 414-428 (1976)

172 Kirkpatrick, C.H., Greenberg, L.E.: Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with transfer factor; in Khan, A., Kirkpatrick, C.H. Immune regulators in transfer factor. 3.Int.Symp. on Transfer factor Wadley Inst. Molec.Med. 547 (Academic Press New York 1979)

173 Koning, J.de, Bekkum, D.W.van, Dicke, K.A., Dooren, L. J., R'adl, J., Rood, J.J.van: Transplantation of bone marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1, 1223-1227 (1969)

174 Kretschmer, R.,Say, B., Brown, D., Rosen, F.: Congenital aplasia of the thymus gland (Di-George's syndrome). N.Engl.J.Med. 279, 1295-1301 (1968)

175 Kruisbeek, A.M.: Thymic factors and T-cell maturation in vitro: A comparision of the effects of thymic epithelial cultures with thymic extracts and thymus dependent serum factors. Thymus 1, 163-185 (1979)

176 Lafferty, K.L., Cooley, M.A., Woolnough, J., et al.: Thyroid allograft immunogenicity is reduced after a period in organ culture. Science 188, 259-261 (1975)

177 Lawlor, G.J., Ammann, A.J., Wright, W.C., La Franchi, S.H., Bilstrom, D., and Stiehm, E.R.: The syndrome of cellular immunodeficiency with immunoglobulins. J. Pediatr. 84, 183 (1974)

178 Lawrence, H.S.: The transfer of generalized cutaneous hypersensitivity of the delayed tuberculin type in man by means of the constituents of disrupted leucocytes. J.Clin.Invest. 33, 951 (1954)

179 Levey, R.H., Klemperer, M.R., Gelfand, E.W., Sanderson, A.A., Batchelor, J.R., Berkel, A.R., Rosen, F.S.: Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency disease. Lancet 1, 571-574 (1971)

180 Levy, R.L., Huang, S.W., Bach, M.L., Bach, F.H., Hong, R., Ammann, A.J., Bortin, M., and Kay, H.E.M.: Thymic transplantation in a case of chronic mucocutaneous candidiasis. Lancet 2, 898 (1971)

181 Lewis, V, Twomey, J.J., Goldstein, G., O'Reilly, R., Smithwick, E., Pahwa, R., Pahwa, S., Good, R.A., Schulte-Wisserman, H., Horowitz, S.D., Hong, R., Jones, J., Sieber, O., Kirkpatrick, C.H., Polmar, S., Bealmear, P.: Circulating thymic hormone activity in congenital immunodeficiency. Lancet 2, 471-475 (1977)

182 Lischner, H.W.: Di George syndrome(s). J.Pediatr. 81, 1042-1044 (1972)

183 Löwenberg, B.: Fetal liver cell transplantation. Role and nature of the fetal haemopoietic stem cell. Thesis, Rotterdam (1975)

184 Löwenberg, B., Dicke, K.A., Bekkum, D.W.van, Dooren, L.J.: Quantitative aspects of fetal liver cell transplantation in animals and man. Transplant.Proc. 8, 527-532 (1976)

185 Löwenberg, B., Vossen, J.M., Dooren, L.J.: Transplantation of fetal liver cells in treatment of severe combined immunodeficiency disease. Blut 34, 181-195 (1977)

186 Lopukhin Ium, Morozov Iui, Petrov, R.V.: Initial experience with the allotransplantation of neonatal thymus and sternum in children with primary immunological insufficiency. Khirurgiia (Mosk) 48, 12-19 (1972)

187 Lopukhin Ium, Morozov Iui, Petrov, R.V.: Transplantation of the thymus together with the sternum in primary immunologic deficiency. Vestn.Akad.Med.Nauk. SSSR 28, 41-50 (1973)

188 Lopukhin Ium, Morozov Iui, Petrov, R.V.: Transplantation of neonate thymus-sternum-complex in ataxia telangiectasia. Transplant.Proc. 5, 823 (1973)

189 Low, T.L.K., Goldstein, A.L.: Thymosin and other thymic hormones and their synthetic analogues. Springer Sem.Immunpath. 2, 169-182 (1979)

190 Lustig, J.V., Rieger, C.H.L., and Rothberg, R.: Graft versus host reaction (GVH) after transplantation of embryonic liver cells to a patient with severe combined immunodeficiency disease (SCID). Pediatr.Res. 10, 389 (1976)

191 Marie, J., Hennequet, A., Jarlier, H., Cloup, M., Watchi, J.M., Allaneau, C.: Alymphocytose congenitale. Greffe thymique le 28e jour. Ann.Pediatr. 13, 804-811 (1966)

192 Mawhinney, H., Gleadhill, V.F., McCrea, S.: In vitro and in vivo responses to thymosin in severe combined immunodeficiency. Clin.Immunol.Immunopathol. 14, 196-203 (1979)

193 Meltzer, E.O., Ellis, E.F., Pearlman, D.S., Fulginiti, V.A., Hathaway, W.E.: Five years survival in a child with thymic dysplasia. J.Allergy 43, 188 (1969)

194 Meuwissen, H.J., Moore, E., Pollara, B.: Maternal marrow transplant in a patient with combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency. Pediatr.Res. 7, 362 (1973)

195 Meuwissen, H.J., Pollara, B., Pickering, R.J.: Combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency. A molecular defect. (Academic Press 1975)

196 Meuwissen, H.J., Pollara, B., Pickering, R.J.: Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. Report on a workshop held in Albany. New York, Oct.1, 1973. J.Pediatr. 86, 169 (1975)

197 Millan, J.C., Santosham, M., Khaneja, S., Winkelstein, J.A., Schulte-Wisserman, H., Horowitz, S.D., and Hong, R.: Long-term observations on a patient with severe combined immunodeficiency after transplantation with cultured thymic epithelium. Clin.Immunol.Immunopath. 17, 383-388 (1980)

198 Miller, J.F.A.P.: Immunological function of the thymus. Lancet 2, 748-749 (1961)

199 Miller, J.F.A.P.: Role of the thymus in transplantation immunity. Ann.NY.Acad.Sci. 99, 340 (1962)

200 Miller, J.F.A.P.: Thymic tissue as a therapeutic measure N.Engl.J.Med. 287, 818-819 (1972)

201 Murphey, S., Nagel, J., Facktor, M., Gitlin, D., Fireman, P.: Four year survival after thymus transplantation in combined immunodeficiency. Pediatr.Res. 10, 390 (1976)

202 Nezelof, C., Jammet, M.L., Lortholary, P., Labrune, B., et Lamy, M.: L'hypoplasie hereditaire du thymus. Arch.fr.Pediatr. 21, 897-916 (1964)

203 Nielsen, H., Koch, C., Müller-Berat, N., Philips, J.: Y-chromatin as indicator of chimerism following bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency disease. Scand.J.Immunol. 2, 327-331 (1973)

204 Niethammer, D.: Behandlung mit immunologisch kompetenten Zellen und Zellextrakten. Monatschr. Kinderheilkd. 127, 381-388 (1979)

205 Niethammer, D., Goldmann, S.F., Flad, H.D., Wernet, P., Stursberg, G., Colombani, J., Fliedner, T.M., and Kleihauer, E.: Split chimerism in three patients suffering from severe combined immunodeficiency (SCID); in Immunbiology of bone marrow transplantation. Thierfelder, S., Rodt, H., Kolb, H.J. 391-401 (Springer-Verlag New York 1980)

206 Niethammer, D.: Treatment of severe combined immunodeficiency by transplantation. Blut 42, 137-148 (1981)

207 NIH Research findings: Some infants with severe combined immune deficiency can live normal lives with new therapeutic procedures. JAMA 239, 2432 (1978)

208 Oehme, J., Ritter, J.: Behandlung von Immundefekten bei Kindern. Dtsch.Med.Wochenschr. 100, 624-625 (1975)

209 O'Reilly, R.J., Pahwa, R., Dupont, B., Good, R.A.: Severe combined immunodeficiency: Transplantation approaches for patients lacking an HLA genotypically identical sibling. Transplant.Proc. 10, 187-199 (1978)

210 O'Reilly, R.J., Kapoor, N., and Kirkpatrick, D.: Fetal tissue transplants for severe combined immunodeficiency-their limitations and functional potential. in Primary immunodeficiencies. Seligmann, M., Hitzig, W.H. INSERM Symp.Series No. 16, 419-433 (Elsevier North Holland 1980)

211 Pachmann, L.M., Kirkpatrick, C.H., Kaufman, D.H., Rothberg, R.M.: The lack of effect of transfer factor in thymic dysplasia with immunoglobulin synthesis. J.Pediatr. 84, 681-688 (1974)

212 Pahwa, R., Pahwa, S., Good, R.A., Incefy, G.S., O' Reilly, R.J.: Rationale for combined use of fetal liver and thymus for immunological reconstitution in patients with variants of severe combined immunodeficiency. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 74, 3002-3005 (1977)

213 Pahwa, R., Pahwa, S., and Good, R.A.: T-Lymphocyte differentiation in severe combined immunodeficiency: Defects of the thymus. Clin.Immunol.Immunopath. 11, 437-444 (1978)

214 Pahwa, S.G., Smithwick, E.M., Grimes, R.R., O'Reilly, R.J., Pahwa, R.N., and Good, R.A.: Chemotactic defects in severe combined immunodeficiency. J.Pediatr. 92, 43-50 (1978)

215 Pahwa, S, Pahwa, R., Incefy, G., Reece, E., Smithwick, E., O'Reilly, R.J., Good, R.A.: Failure of immunologic reconstitution in a patient with the Di-George syndrome after fetal thymus transplantation. Clin.Immunol.Immunopath. 14, 96-106 (1979)

216 Parkman, R., Gelfand, E.W., Rosen, F.S.: Attempted immunologic reconstitution of patients with combined immunodeficiency; in Immunodeficiency in man and animals. Bergsma, D., Good, R.A., Finstad, J., Paul, N.W.: 380-384 (The National Foundation 1975)

217 Parkman, R.: Treatment of immunodeficiency diseases by organ transplantation. Prog.Clin.Immunol. 3, 85-102 (1977)

218 Peterson, R.D.A., Cooper, M.D., and Good, R.A.: Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia telangiectasia. Am.J.Med. 41, 342 (1966)

219 Peterson, R.D.A., and Good, R.A.: Ataxia telangiectasia Birth defects 4, 370-374 (1968)

220 Polmar, S.H., Wetzler, E., Stern, R.C. and Hirschhorn, R.: Restauration of in vitro lymphocyte responses with exogenous adenosine deaminase in a patient with severe combined immunodeficiency. Lancet 2, 743 (1975)

221 Pyke, K.W., Dosch, H.M., Ipp, M.M., Gelfand, E.W.: Demonstration of an intrathymic defect in a case of severe combined immunodeficiency disease. N.Engl.J.Med. 291, 424-428 (1975)

222 Rachelefsky, G.S., Stiehm, E.R., Ammann, A.J., Opelz, G.G., and Terasaki, P.I.: T-cell reconstitution by thymus transplant in severe combined immunodeficiency. Clin.Res. 22, 230 A (1974)

223 Rachelefsky, G.S., Stiehm, E.R., Ammann, A.J., Cederbaum, S.D., Opelz, G., Terasaki, P.I.: T-cell reconstitution by thymus transplantation and transfer factor in severe combined immunodeficiency; Pediatrics 55, 114-118 (1975)

224 R'adl, J., Dooren, L.J., Eisvogel, V.P., Went, J.J. van, Hijmans, W.: An immunological study during post-transplantation follow-up of a case of severe combined immunodeficiency. Clin.Exp.Immunol. 10, 367-382 (1972)

225 R'adl, J., den Berg, P. van: Transitory appearence of homogenous immunoglobulins "paraproteins" in sera of children with severe combined immunodeficiency before and after transplantation treatment; in Protides of the biological fluids. Peters, H. 20, 263-266 (Pergamon Press Oxford 1973)

226 Rezza, E., Aiuti, F., Businco, L., Gatti, R.: Thymus graft in four children: Clinical and immunological results. Boll.Ist.Sieroter.Milan. 53, 271 (1974)

227 Rieger, C.H.L., Lustig, J.V., and Rothberg, R.M.: T-cell development after transplantation of early embryonic liver in severe combined immunodeficiency disease (SCID). Fed.Proc. 35, 791 (1976)

228 Rieger, C.H.L., Lustig, J.V., Hirschhorn, R., Rothberg, R.M.: Reconstitution of T-cell function in severe combined immunodeficiency disease following transplantation of early embryonic liver cells. J.Pediatr. 90, 707-712 (1977)

229 Rosen, F.S., Gitlin, D., Janeway, C.A.: Alymphocytosis, agammaglobulinaemia, homografts, and delayed hypersensitivity: Study of a case. Lancet 2, 380-381 (1962)

230 Rosen, F.S., Gotoff, S.P., Craig, J.M., Ritchie, J., Janeway, C.A.: Further observations on the Swiss-type of agammaglobulinemia (alymphocytosis). The effect of syngenic bone-marrow cells. N.Engl.J.Med. 274, 18-21 (1966)

231 Rubinstein, A., Speck, B.: Successful bone marrow transplantation in a lymphopenic immunologic deficiency syndrome. N.Engl.J.Med. 285, 1399 (1971)

232 Rubinstein, A., Hirschhorn, R., Sicklick, M., Murphy, R.A.: In vivo and in vitro effect of thymosin and adenosine deaminase on adenosine-deaminase-deficient lymphocytes. N.Engl.J.Med. 300, 387-392 (1979)

233 Seeger, R.C., Robins, R.A., Stevens, R.H., Klein, R.B., Waldman, K.J., Zeltzer, P.M., and Kessler, S.W.: Severe combined immunodeficiency with B-lymphocytes: in vitro correction of defective immunoglobulin production by addition of normal T-Lymphocytes. Clin.Exp.Immunol. 26, 1-10 (1976)

234 Seligmann, M., Griscelli, C., Preud'homme, J.L., Sasportes, M., Herzog, C., Brouet, J.C.: A variant of severe combined immunodeficiency with normal in vitro response to allogeneic cells and an increase in circulation B lymphocytes persisting several months after successful bone marrow graft. Clin.Exp.Immunol. 17, 245-252 (1974)

235 Seligmann, M., Griscelli, C., Preud'homme, J.L., Sasportes, M., Herzog, C., Brouet, J.C.: Severe combined immunodeficiency with B lymphocytes and with normal MLC responce. Birth defects, Original Article Series XI, 154-157 (1975)

236 Shearer, W.T., Wedner, H.J., Strominger, D.B., Kissane, J., and Hong, R.: Successful transplantation of the thymus in Nezelof's syndrome. Pediatrics 61, 619-624 (1978)

237 Sirianni, M.C., Quinti, I., Fiorilli, M., Aiuti, F.: Improvement of interstitial pneumonia and natural killer activity after thymopoietin pentapeptide (TP-5) therapy in a child with severe combined immunodeficiency; in Primary immunodeficiencies INSERM Symposium No. 16. Seligmann, M., Hitzig, W.H., 511-512 (Elsevier/ North Holland 1980)

238 Soothill, J.F., Kay, H.E.M., and Batchelor, J.R.: Graft restoration of Primary immunodeficiency: in Proc. cell.interaction in immune response 41-52 (Helsinki 1971)

239 Speck, B., Dooren, L.J., Koning, J.de, Bekkum, D.W., Ernisse, J.G., Elkerbout, Vossen, J.M., Rood, J.J. van: Clinical experience with bone marrow transplantation. Failure and success. Transplant.Proc. 3, 409-413 (1971)

240 Spitler, L.E., Levin, A.S., and Fudenberg, H.: Transfer factor II: Results of therapy. Birth defects 11, 449-455 (1975)

241 Spitler, L.E.: Transfer factor therapy in the Wiskott-Aldrich-Syndrome. Results of Long-term follow-up in 32 patients. Am.J.Med. 67, 59-66 (1979)

242 Steele, R.W., Limas, C., Thurman, G.B., Schuelein, M., Bauer, H., and Bellanti, J.A.: Familial thymic aplasia. Attempted reconstitution with fetal thymus in a millipore diffusion chamber. N.Engl.J.Med. 287, 787 (1972)

243 Steele, R.W., Britton, H.A., Anderson, C.T., and Kniker, W.T.: Severe combined immunodeficiency with cartilage-hair hypoplasia: in vitro response to thymosin and attempted reconstitution. Pediatr.Res. 10, 1003-1005 (1976)

244 Stoop, J.W., Eijsvoogel, V.P., Zegers, B.J., Blok-Schut, B., Bekkum, D.W.van, Ballieux, R.E.: Selective severe cellular immunodeficiency. Effect of thymus transplantation and transfer factor administration. Clin.Immunol.Immunopathol.6, 289-298 (1976)

245 Strauss, R.G., and Hake, D.A.: Combined immunodeficiency disease with response to transfer factor. J.Pediatr. 85, 680-683 (1974)

246 Tanner, D.D., Buckley, P.J., Hong, R., Shearer, W.T.: Fatal cytomegalovirus bronchiolitis in a patient with Nezelof's syndrome. Pediatrics 65, 98-102 (1980)

247 Thong, Y.H., Ferrante, A.: In vitro induction of phytohämagglutinin responsiveness in Di-George lymphocytes by human thymic factor (letter). Lancet 2, 146 (1977)

248 Thong, Y.H., Robertson, F.F., Rischbieth, H.G., Smith, G.J., Binns, G.F., Chemey, K., Pollard, A.C.: Successful restoration of immunity in the Di-George syndrome with fetal thymic epithelial transplant. Arch.Dis. Child. 53, 580-584 (1978)

249 Tobler, R., Cottier, H.: Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "essentielle Lymphocytophtise" als besondere Form der frühkindlichen Agammaglobulinämie. Helv.Paediatr. Acta 13, 313 (1958)

250 Touraine, J.L., Betuel, H., Souillet, G., Jeune, M.: Combined immunodeficiency disease associated with absence of cell-surface HLA-A und -B antigens. J.Pediatr. 93, 47-51 (1978)

251 Touraine, J.L.: ADA-deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency: in Transplantation and clinical Immunology X, 137-138 (Lyon 1978)

252 Touraine, J.L.: T-Lymphocyte maturation after bone marrow, fetal liver, or thymus transplantation in immunodeficiences. Transplant.Proc. 11, 494-497 (1979)

253 Touraine, J.L.: Human T-lymphocyte differentiation in immunodeficiency diseases and after reconstitution by bone marrow or fetal thymus transplantation. Clin. Immunol.Immunopathol.12, 228-237 (1979)

254 Touraine, J.L.: Bone marrow or fetal tissue transplantation in severe combined immunodeficiencies; in Bone marrow transplantation in Europe. Touraine J.L. 135-139 (1979)

255 Touraine, J.L. et al.: Traitement des déficits immunitaires combinés sévères par greffe de moelle osseuse ou de foie foetal. Nouv.Presse Med. 9, 2215-2219 (1980)

256 Touraine, J.L., Betuel, H., Bétend, B., Souillet, G., Hermier, M., Evrard, A. und François, R.: Fetal liver transplantation as an alternative to bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiencies. Blut 41, 194-197 (1980)

257 Uphoff, D.E.: Prevention of secondary phase of irradiation by inoculation of fetal hematopoietic tissue, following lethal total body X-irradiation. J.Natl. Cancer Inst. 20, 625 (1958)

258 Vaal, D.M.de, and Seynhaeve, V.: Reticular dysgenesia. Lancet 2, 1123 (1959)

259 Valdimarsson, H., Hambleton, G., Henry, K., and McConnell, I.: Restoration of T-lymphocyte deficiency with dialysable leucocyte extract.

260 Waldmann, T.A., and McIntire: Serum -alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia telangiectasia. Lancet 2, 1112 (1972)

261 Wara, D.W., Ammann, A.J., Salmon, S., Lawlor, G., and Stiehm, E.R.: Thymus transplantation and transfer factor: Repeated temporary reconstitution in a patient with cellular immune deficiency and hyperimmunoglobulinemia. Pediatr.Res. 7, 141 (1973)

262 Wara, D.W., Golbus, M.S., and Ammann, A.J.: Fetal thymus gland obtained from prostaglandininduced abortions. Transplantation 18, 387-390 (1974)

263 Wara,S.W., Rachelefsky, G., Stiehm, E.R., and Ammann, A.J.: Reconstitution of cellular immunity in patients with severe combined immunodeficiency by fetal thymus transplantation and transfer factor. Pediatr.Res. 8, 146 (1974)

264 Wara, D.W., Ammann, A.J.: Letter: Effect of thymosin on lymphocyte function. N.Engl.J.Med. 293, 507 (1975)

265 Wara, D.W., Ammann, A.J.: Activation of T-cells rosettes in immunodeficient patients by thymosin. Ann. NY.Acad.Sci. 249, 308-315 (1975)

266 Wara, D.W., Goldstein, A.L., Doyle, N.E., Ammann, A.J.: Thymosin activity in patients with cellular immunodeficiency. N.Engl.J.Med. 292, 70-74

267 Wara, D.W., Ammann, A.J.: Thymic cells and humoral factors as therapeutic agents. Pediatrics, 57, 643-646 (1976)

268 Wara, D.W., Ammann, A.J.: Thymosin treatment of children with primary immunodeficiency disease. Transplant. Proc. 10, 203-209 (1978)

269 Wara, D.W., Barrett, D.J., Ammann, A.J., Cowan, M.J.: In vitro and in vivo enhancement of mices lymphocyte culture reactivity by thymosin in patients with primary immunodeficiency disease. Ann.NY Acad. Sci. 332, 128-134 (1979)

270 Watson, J.G., Hugh-Jones, K.: Role of thymus grafting in treatment of immunodeficiency. Proc.R.Soc.Med. 68, 578-590 (1975)

271 Webster, A.D.: Combined immunodeficiency and thymic abnormalities. J.Clin.Pathol. 13, 10-14 (1979)

272 Wells, J.V., Fudenberg, H.H.: Management of patients with primary immune deficiency syndromes. Aust.NZ.J. Med. 4, 396-411 (1974)

273 Whisnant, J.K., Schiff, R.I., Gilbertsen, R.B., Platt, M.S., and Buckley, R.H.: Fetal liver transplantation in severe combined immunodeficiency (SCID): Success and graft versus host disease. (GVH) Pediatr.Res. 9, 336 (1975)

274 WHO Report "Immunodeficiency". Technical report series no. 630 (1978)

275 Wood, C.B.: Immunodeficiency in children. Proc.R.Soc. Med. 70, 858-860 (1977)

276 Wu, L.Y.E., Rothberg, P.A., Pachmann, L.M., Coppelson, L.W., Larner, B.J., Peterson, R.D.A.: Hemiallogenic bone marrow transplantation in a child with severe combined immunodeficiency. J.Pediatr. 80, 441-449 (1972)

277 Yunis, E.J., Hilgard, H., Sjodin, K. Martinez, C., and Good, R.A.: Immunological reconstitution of thymectomized mice by injections of isolated thymocytes. Nature 201, 784-786 (1964)

278 Ziegler, J.B., Lee, C.H., Weyden, M.B. van der, Bagnara, A.S., and Beveridge, J.: Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency: failure of enzyme replacement therapy. Arch.Dis.Child. 55, 452-457 (1980)

279 Zinkernagel, R.M.: The thymus. It's influence on recognition of self mayor histocompatibility antigens by T-cells and consequences for reconstitution of immunodeficiency. Springer Sem.Immunopath. 1, 405-415 (1978)

280 Zinkernagel, R.M.: Role of the thymus and lymphopoietic stem cells in determining T-cells' restriction specifity and responsiveness: Implications for the reconstitution of immunodeficiency; in Biological basis of immunodeficiency. Gelfand, E.W., Dosch, H. M. 283-291 (Raven Press 1980)

LEBENSLAUF

Am 28. Dezember 1958 wurde ich, Thomas Naser, als Sohn des Notars Gerd Naser und seiner Ehefrau Isolde, geb. Mayer, in Heilbronn geboren.
Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Forchtenberg. Anschließend besuchte ich das Ganerben-Gymnasium Künzelsau, an dem ich am 6. Mai 1977 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1977/78 begann ich das Zahnmedizinstudium in Tübingen, wo ich im Frühjahr 1980 das Physikum ablegte.
Am 3. April 1982 heiratete ich Gabriele Krauss, Kinderkrankenschwester, aus Ingelfingen.
Am 15. Dezember 1982 bestand ich die zahnärztliche Prüfung an der Universität Tübingen.